

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291252** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.29

(22) Дата подачи заявки
2020.11.19

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
C07D 473/32 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ-АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) 10-2019-0149117

(32) 2019.11.19

(33) KR

(86) PCT/IB2020/000971

(87) WO 2021/099838 2021.05.27

(71) Заявитель:
ИЛТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:

Ли Юн-Сок, Квон Сон-Ук, Ким Кён-Сон, Ким Чон-Кын, Ким Чон-А, Мун Ан-На, Пак Сон-Юн, Пан Чон-Су, Сон Тон-Кон, Чон Чу-Юн, Ли Соо-Чин (KR)

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

(57) В настоящем изобретении предложены соединения-антагонисты аденозинового рецептора (например, рецептора A2A и/или A1) и композиции, включающие указанные соединения. В настоящем изобретении также предложены способы применения указанных соединений и композиций для модуляции (например, ингибирования или антагонизации) рецептора A2A и/или A1 в биологической системе. Соединения и композиции подходят для разных терапевтических применений, включая лечение рака и иммуноонкологию. Соединения и композиции подходят для разных терапевтических применений, включая лечение заболеваний центральной нервной системы или нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

A1

202291252

202291252

A1

СОЕДИНЕНИЯ-АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Кореи № 10-2019-0149117, поданной 19 ноября 2019 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Аденозин выполняет множество биологических функций посредством конкретных клеточных рецепторов и связан с разнообразными формами биологической активности, включая иммунные функции и воспаление.

Существует четыре типа аденозиновых рецепторов (A1, A2A, A2B и A3), и они соединены с гетеромерным G-белком. Каждый из рецептора A2A и рецептора A2B соединен с Gs-подтипом G α -белков. При стимуляции указанных рецепторов формат рецептора изменяется, и данное изменение индуцирует выделение субъединицы Gs, активируемое димером G β γ , а затем гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке с получением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Синтез цАМФ активирует протеинкиназу А (РКА) и фосфорилирование других белков. В Т-клетке изоформа РКА типа I присутствует, главным образом, рядом с Т-клеточным рецептором (TCR), и если активация РКА усиливается благодаря повышению уровня цАМФ, то процесс передачи сигнала TCR ингибируется, что тем самым способствует возникновению разных заболеваний.

Раковые клетки вырабатывают значительно больше аденозина по сравнению с нормальными клетками. В раковых клетках присутствующий в больших количествах аденозин индуцирует активацию рецептора A2A для подавления тем самым иммунной системы и защиты клеток. В микроокружении опухоли концентрация аденозина может составлять 50 мкМ, что больше по сравнению с нормальными клетками, и приводит к иммуносупрессии функции и активации Т-клеток. Антагонист рецептора A2A можно применять для регулирования подавления иммунной системы раковой клеткой для индуцирования противоракового действия.

Антагонисты рецептора A2A находятся в разработке для применения в иммуноонкологических способах терапии. Антагонисты рецептора A2A могут усиливать противоопухолевый иммунитет. Рецептор A2A в больших количествах вырабатывается в лейкоцитах. При активации рецептора A2A в Т-клетках снижаются опосредованные TCR цитотоксичность и выработка цитокинов, ингибируется пролиферация Т-клеток и индуцируется размножение клеток Treg. В иммуноонкологии широко применяют

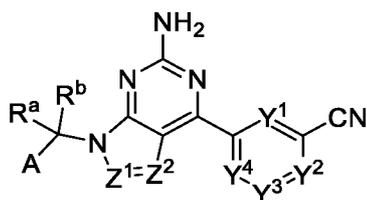
ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 (например, антитела-ингибиторы). Тем не менее, по статистике только у 20%-30% пациентов вырабатываются PD-1/PD-L1, и, таким образом, существует множество пациентов, у которых указанные ингибиторы не оказывают благоприятное действие. Представляют интерес способы лечения, включающие применение ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с антагонистами рецептора A2A.

Регулирование аденозиновых рецепторов представляет интерес для лечения при разных показаниях. Модулирующая активность аденозинового рецептора A1 представляет интерес для лечения расстройств нервной системы, астмы, сердечной недостаточности, почечной недостаточности и т.д.; антагонистическое воздействие на аденозиновый рецептор A2A представляет интерес для лечения болезни Паркинсона и т.д.; модулирующая активность аденозинового рецептора A2B представляет интерес для лечения хронических нарушений легких, таких как астма, рак, для иммуноонкологии и т.д.; и модуляция аденозинового рецептора A3 представляет интерес для лечения астмы и хронических обструктивных нарушений легких, глаукомы, рака, церебрального инсульта и т.д.

Краткое описание

В настоящем изобретении предложены соединения-антагонисты аденозинового рецептора (например, рецептора A2A и/или A1) и композиции, включающие указанные соединения. В настоящем изобретении также предложены способы применения указанных соединений и композиций для модуляции (например, ингибирования или антагонизации) рецептора A2A и/или A1 в биологической системе. Указанные соединения и композиции полезны для разных терапевтических применений, включая лечение рака и иммуноонкологию. Указанные соединения и композиции полезны для разных терапевтических применений, включая лечение заболеваний центральной нервной системы или нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

Согласно первому аспекту в настоящем изобретении предложено соединение-антагонист A2A и/или A1 формулы (I):



(I),

где:

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из CR и N, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой N;

R представляет собой H, (C₁-C₃)алкил или замещенный (C₁-C₃)алкил;

$Y^1 - Y^4$ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, причем по меньшей мере два из $Y^1 - Y^4$ независимо представляют собой CR¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонамида и тиола;

каждый R^a и R^b независимо выбран из H, F, (C₁-C₃)алкила и замещенного (C₁-C₃)алкила, или R^a и R^b соединены в цикл и совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил или замещенный циклопропил; и

A представляет собой фенил, замещенный фенил, пиридил или замещенный пиридил;

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, такое как описано в настоящем документе (например, соединение формулы (I)-(XVIb)), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно третьему аспекту в настоящем изобретении предложены способы модуляции (например, ингибирования или антагонизации) аденозинового рецептора A_{2A} и/или A₁, включающие приведение образца или клетки, или биологической системы в контакт с эффективным количеством соединения, такого как описано в настоящем документе (например, соединения формулы (I)-(XVIb) или его фармацевтически приемлемой соли).

Также предложены способы лечения рака, которые включают введение субъекту, страдающему от рака, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A_{2A} и/или A₁ (например, такого как описано в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает совместное введение субъекту дополнительного активного агента, такого как ингибитор иммунных контрольных точек. Также предложены способы лечения заболевания центральной нервной системы или нейродегенеративного заболевания, которые включают введение субъекту, страдающему от или подверженному риску заболевания центральной нервной

системы или нейродегенеративного заболевания, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 (например, соединения формулы (I)-(XVIb) или его фармацевтически приемлемой соли, такого как описано в настоящем документе).

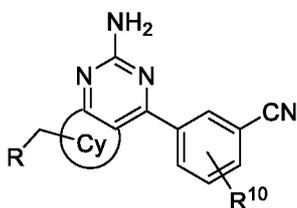
Подробное описание

Соединения-антагонисты аденозиновых рецепторов

Как было кратко описано выше, в настоящем изобретении предложены соединения-антагонисты рецепторов A2A и/или A1 и композиции. Соединения могут модулировать аденозиновый рецептор A2A и/или A1 в клетках и биологических системах, представляющих интерес. Соединения полезны для разных терапевтических применений, включая лечение рака и иммуноонкологию, а также лечение заболеваний центральной нервной системы или нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть описаны как цианозамещенные конденсированные пиримидиновые соединения, которые включают структуру ядра, содержащую 2-аминопиримидиновое кольцо, конденсированное с пятичленным гетероциклическим кольцом. Структура ядра как таковая может быть дополнительно замещена бензонитрильным заместителем (например, 3-цианофенилом) или его производным (например, цианопиридилным заместителем). Конденсированное пятичленное гетероциклическое кольцо может быть дополнительно замещено необязательно замещенной бензильной группой. В некоторых случаях соединения содержат структуру ядра 9H-пурин-2-амин или 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин, которая дополнительно замещена, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой замещенное бензонитрилом конденсированное пиримидиновое соединение, например, формулы:

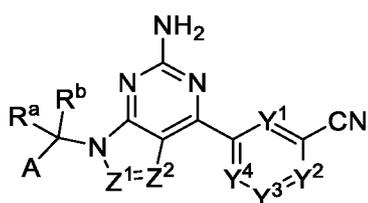


или его производное (например, производное соединения, в котором 3-бензонитрильная группа заменена на цианопиридилную группу), где Cy представляет собой конденсированное пятичленное гетероциклическое кольцо (например, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо), которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; R представляет собой необязательно замещенную фенильную группу; и R¹⁰ представляет собой один или более

необязательных заместителей. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил, замещенный группами R¹¹, R¹² и/или R¹³, каждая из которых независимо выбрана из галогена, гидроксильной группы, тиольной группы, карбонильной группы, амидной группы, нитрогруппы, аминогруппы, замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкенильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкинильной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₃)галогеналкильной группы и замещенной или незамещенной (C₁-C₃)аминоалкильной группы или замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкоксигруппы, и R¹⁰ представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из водорода, галогена, гидроксильной группы, тиольной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкенильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкинильной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₃)галогеналкильной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкоксигруппы или цианогруппы.

В некоторых вариантах реализации каждый из упомянутых выше R¹¹ и R¹³ независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₅)алкильную группу или (C₁-C₃)галогеналкильную группу, упомянутый выше R¹² представляет собой водород или аминогруппу, и каждый упомянутый выше R¹⁰ независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₅)алкильную группу или цианогруппу. Дополнительные варианты приведенной выше формулы описаны в настоящем документе.

Аспекты настоящего изобретения включают соединения-антагонисты рецептора A2A и/или A1 формулы (I):



(I),

где:

Z¹ и Z² независимо выбраны из CR и N, причем по меньшей мере один из Z¹ и Z² представляет собой N;

R представляет собой H, (C₁-C₃)алкил или замещенный (C₁-C₃)алкил;

Y¹ – Y⁴ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, причем по меньшей мере два из Y¹ – Y⁴ независимо представляют собой CR¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-

C_8)алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола;

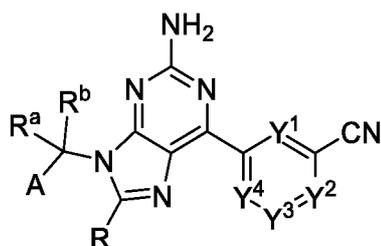
каждый R^a и R^b независимо выбран из H, F, (C_1-C_3) алкила и замещенного (C_1-C_3) алкила, или R^a и R^b соединены в цикл и совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил или замещенный циклопропил; и

A представляет собой фенил, замещенный фенил, пиридил или замещенный пиридил;

или их сольваты, гидраты, пролекарства и/или стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах формулы (I) $Y^1 - Y^4$ независимо выбраны из CR^{10} и N, где по меньшей мере три из $Y^1 - Y^4$ независимо представляют собой CR^{10} .

В некоторых вариантах формулы (I) Z^1 представляет собой CR, и Z^2 представляет собой N, и, таким образом, соединение имеет формулу (Ia):

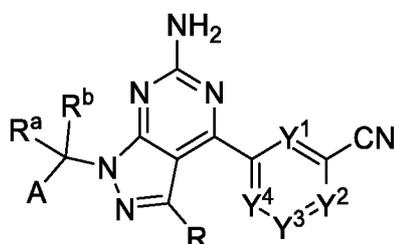


(Ia)

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах формулы (Ia) R представляет собой (C_1-C_3) алкил. В некоторых вариантах формулы (Ia) R представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (I) Z^1 представляет собой N, и Z^2 представляет собой CR, и, таким образом, соединение имеет формулу (Ib):



(Ib)

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

В некоторых вариантах формулы (Ib) R представляет собой (C_1-C_3) алкил. В

некоторых вариантах формулы (Ib) R представляет собой H.

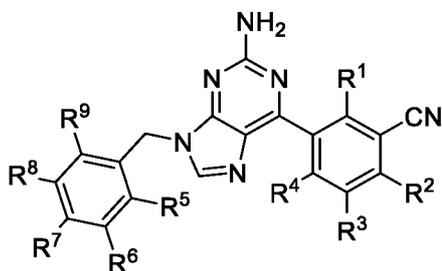
В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой фенил. В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой замещенный фенил. В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой фенил или фенил, замещенный одной, двумя или тремя группами R^{20} , каждый R^{20} независимо выбран из (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонамида и тиола.

В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой пиридил. В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой замещенный пиридил. A может представлять собой необязательно замещенный пиридил, который представляет собой 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил. В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) A представляет собой пиридил или пиридил, замещенный одной, двумя или тремя группами R^{20} , каждый R^{20} независимо выбран из (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонамида и тиола.

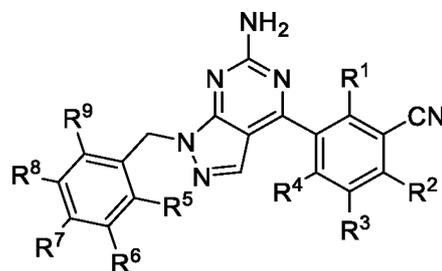
В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) каждый R^a и R^b представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (Ia)-(Ib) $Y^1 - Y^4$ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, где по меньшей мере три из $Y^1 - Y^4$ независимо представляют собой CR¹⁰.

В некоторых вариантах формулы (Ia)-(Ib) соединение имеет формулу (IIa) или (IIb):



(IIa)



(IIb),

где:

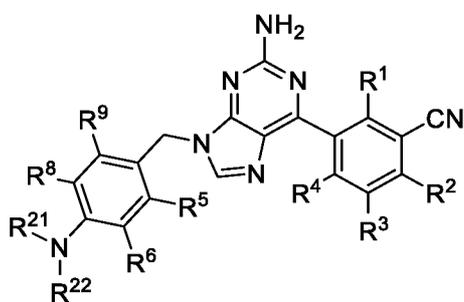
$R^1 - R^9$ независимо выбраны из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂,

замещенного амидо, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенного сульфонида и тиола;

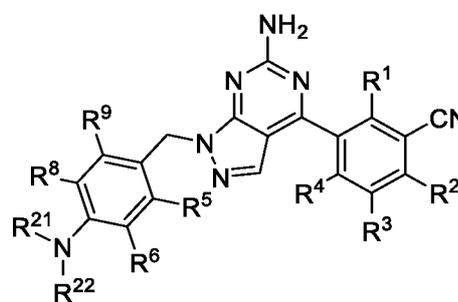
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIa)-(IIb) $\text{R}^1 - \text{R}^9$ независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(IIb) $\text{R}^1 - \text{R}^9$ независимо выбраны из H, NH_2 , F, CH_3 и CF_3 .

В некоторых вариантах формулы (IIa)-(IIb) соединение имеет формулу (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb),

где:

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил или замещенный (C_1-C_8) алкил;

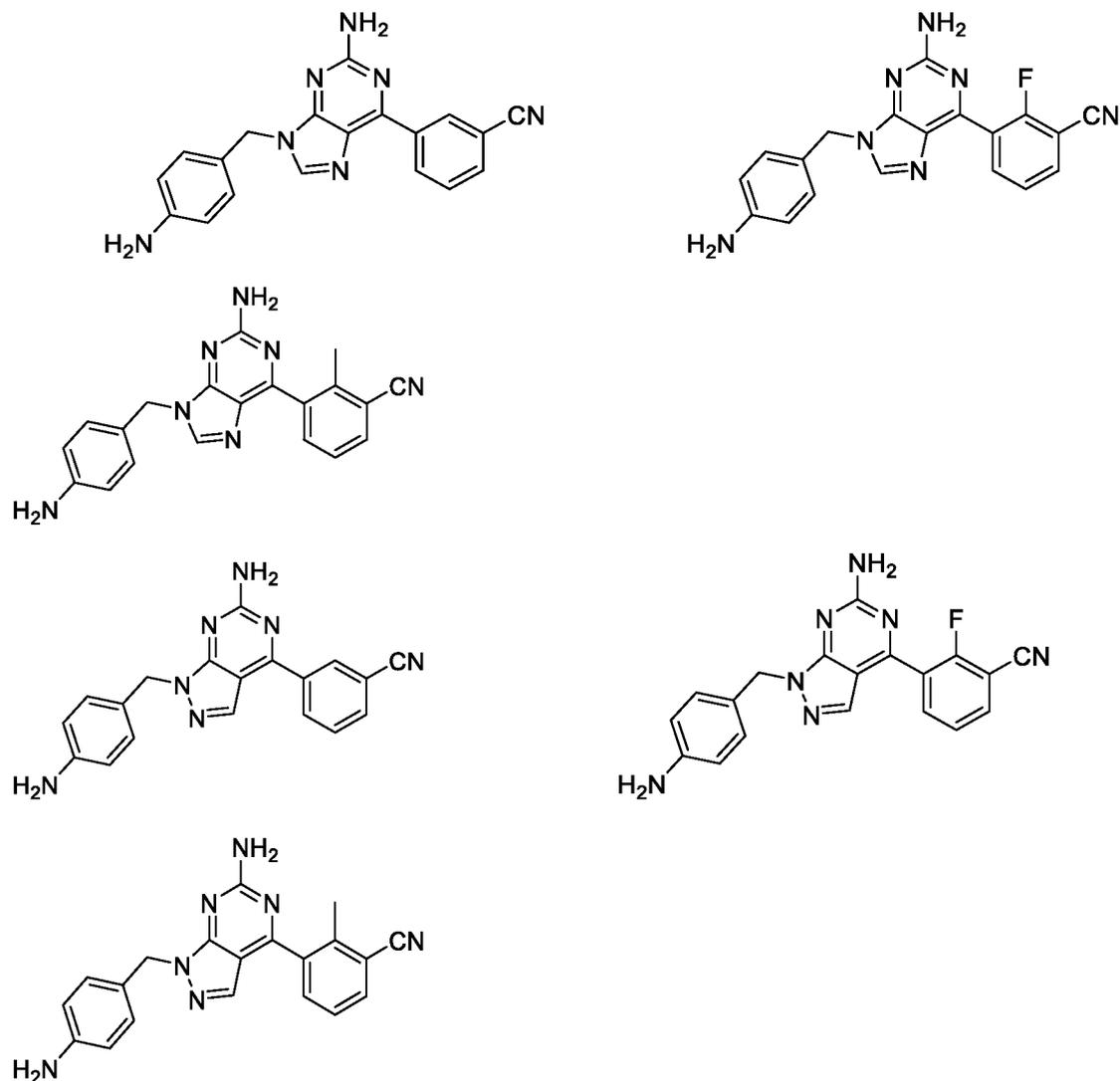
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, F, CH_3 и CF_3 . В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) каждый R^5 , R^6 , R^8 и R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) каждый $\text{R}^2 - \text{R}^4$ представляет собой H, и R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

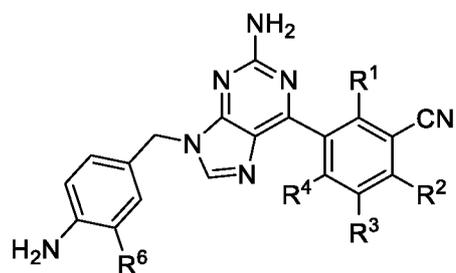
В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) соединение выбрано из:



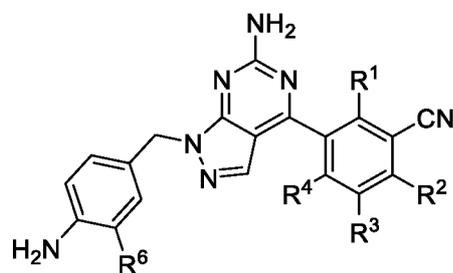
и

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) соединение имеет формулу (IVa) или (IVb):



(IVa)



(IVb)

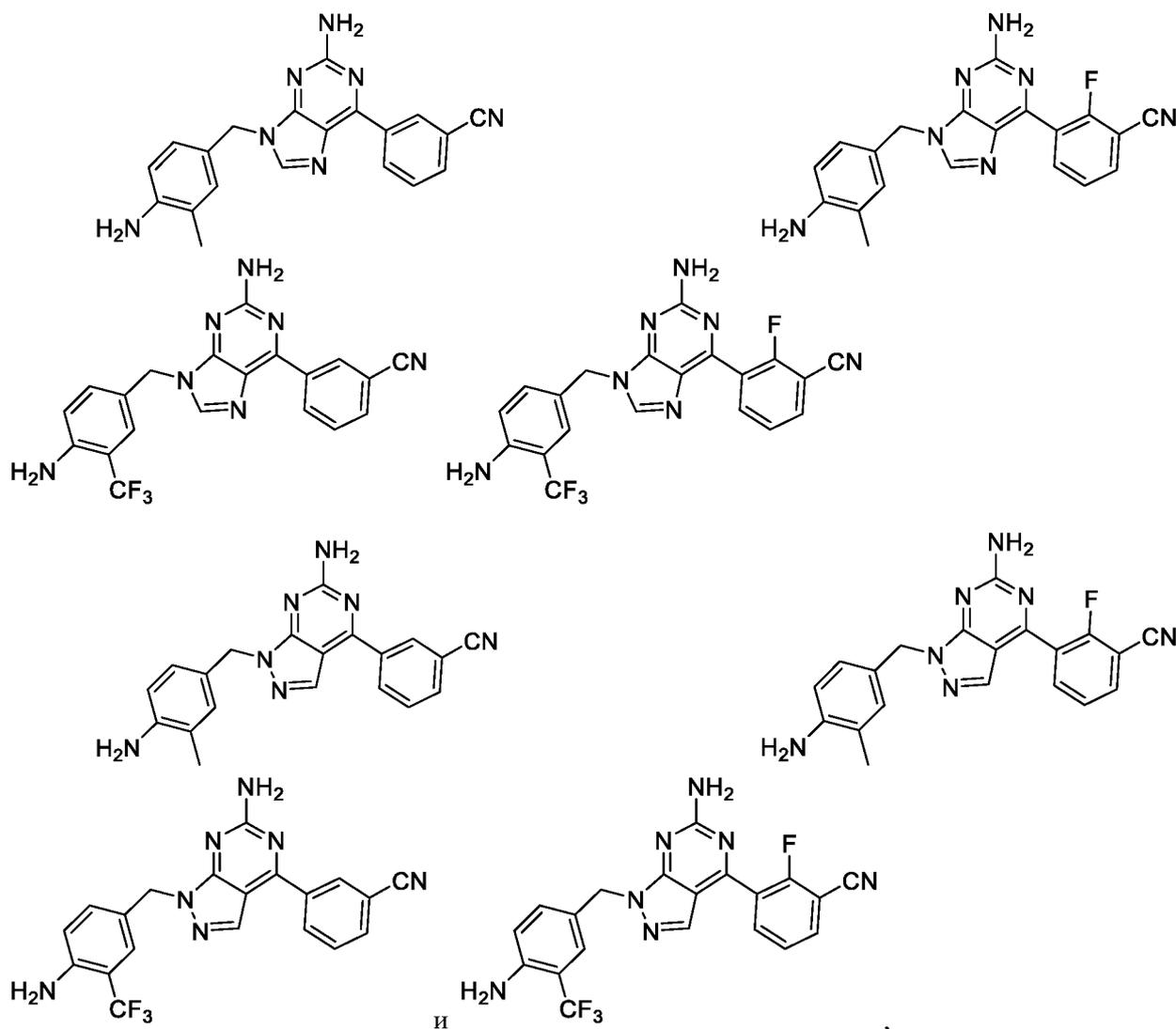
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) R⁶ выбран из (C₁-C₅)алкила,

замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) R⁶ выбран из (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила и (C₁-C₃)галогеналкила. В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) R⁶ представляет собой CH₃ или CF₃.

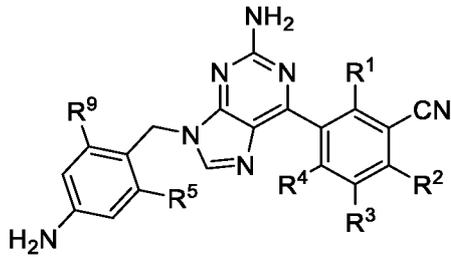
В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) каждый R² – R⁴ представляет собой H, и R¹ выбран из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) R¹ выбран из H, F, CH₃ и CF₃.

В некоторых вариантах формулы (IVa)-(IVb) соединение выбрано из:

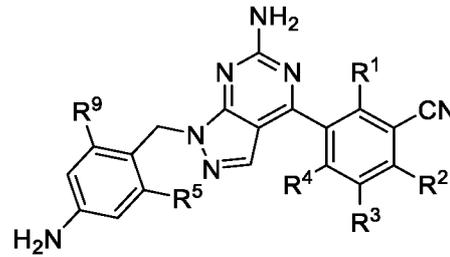


или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIIa)-(IIIb) соединение имеет формулу (Va) или (Vb):



(Va)

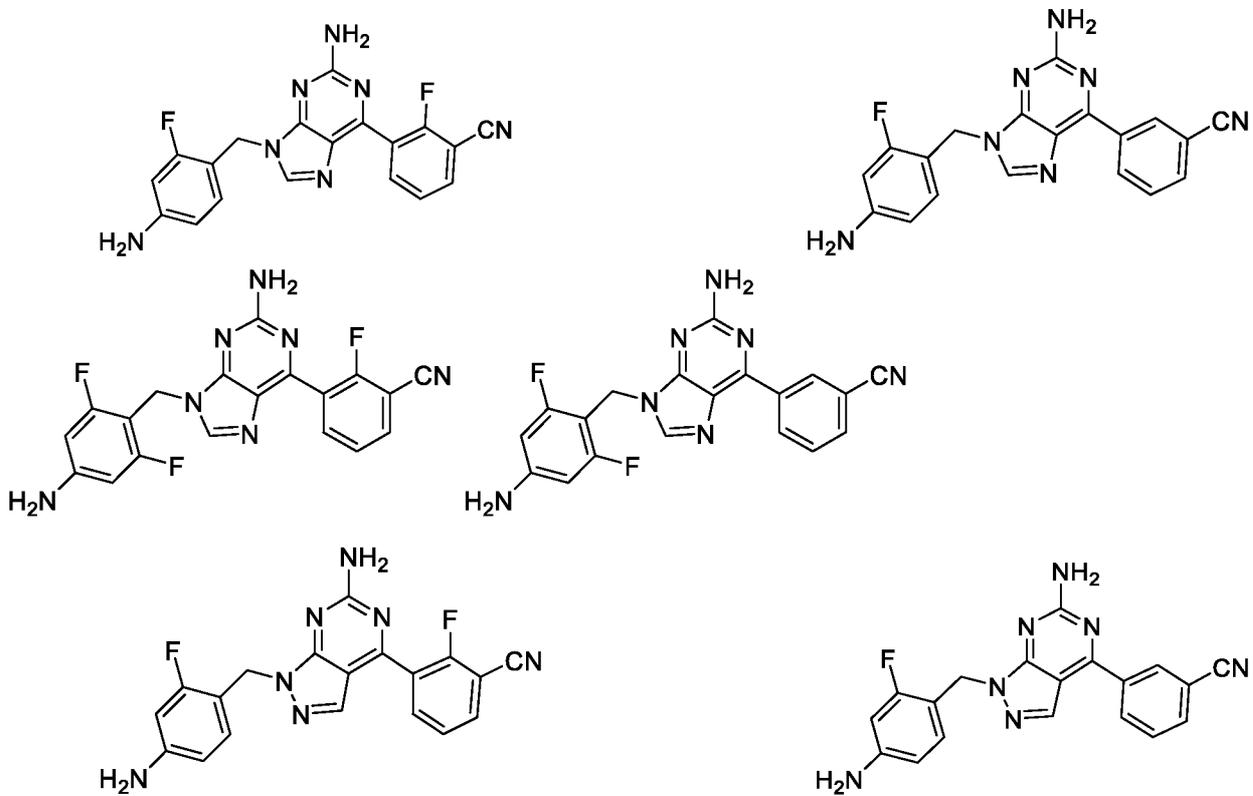


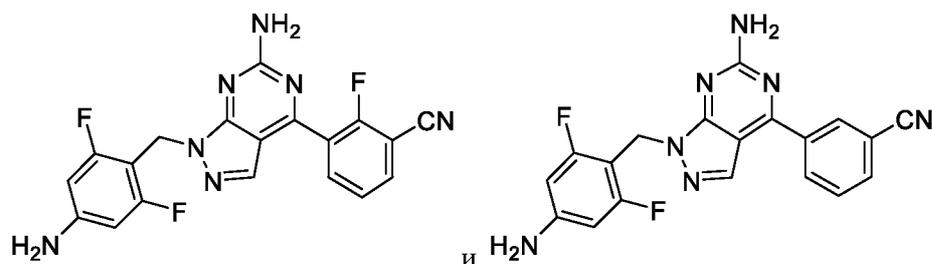
(Vb)

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена. В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) R^5 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) каждый R^5 и R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) R^5 представляет собой H, и R^9 представляет собой F.

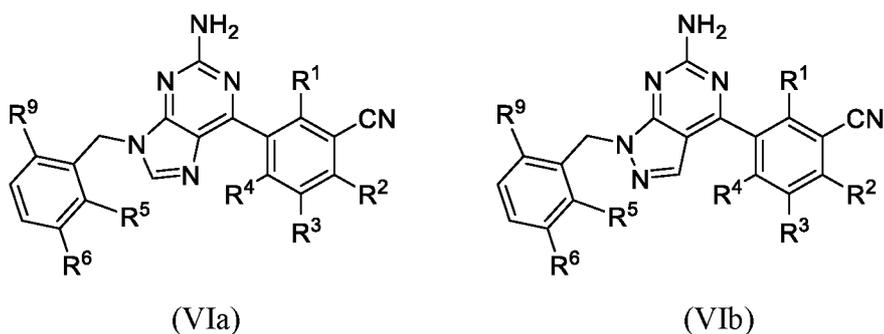
В некоторых вариантах формулы (Va)-(Vb) соединение выбрано из:





или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIa)-(IIb) соединение имеет формулу (VIa) или (VIb):



(VIa)

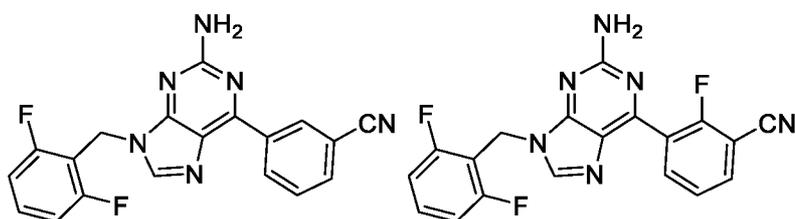
(VIb)

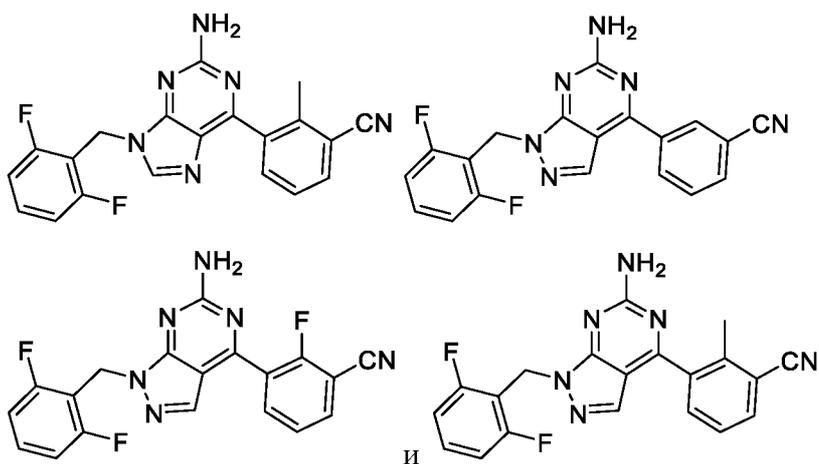
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^5 , R^6 и R^9 независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного амина, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^6 выбран из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила и (C₁-C₃)галогеналкила. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^6 представляет собой CH₃ или CF₃. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^5 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) каждый R^5 и R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) R^5 представляет собой H, и R^9 представляет собой F.

В некоторых вариантах формулы (VIa)-(VIb) соединение выбрано из:



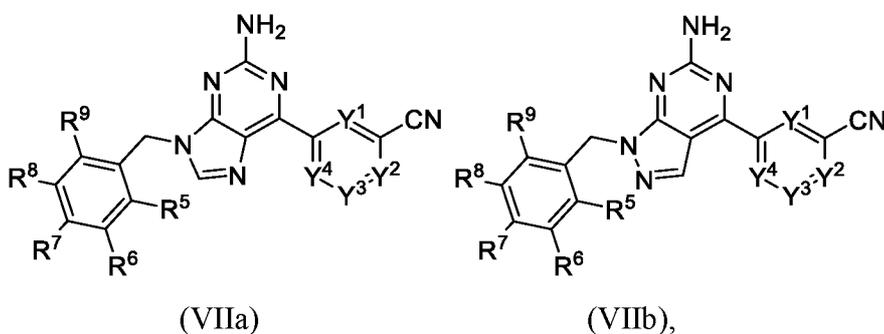


или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) $R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного амина, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) $R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила и галогена.

В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) R^1 выбран из (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила и галогена. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) R^1 представляет собой F, CH₃ или CF₃. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) R^2, R^3 или R^4 выбран из (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила и галогена. В некоторых вариантах формулы (IIa)-(VIb) каждый R^2, R^3 и R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (Ia)-(Ib) соединение имеет формулу (VIIa) или (VIIb):



где:

$Y^1 - Y^4$ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, причем по меньшей мере три из $Y^1 - Y^4$ независимо представляют собой CR¹⁰;

$R^5 - R^9$ и каждый R¹⁰ независимо выбраны из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного

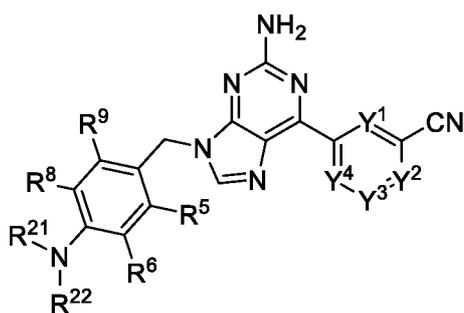
(C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонамида и тиола;

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

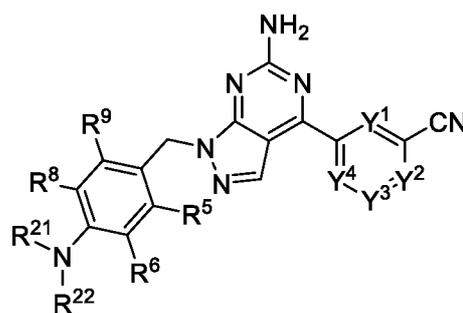
В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) один из Y¹ – Y⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) R⁵ – R⁹ и каждый R¹⁰ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного амина, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) R⁵ – R⁹ и каждый R¹⁰ независимо выбраны из H, NH₂, F, CH₃ и CF₃.

В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) соединение имеет формулу (VIIIa) или (VIIIb):



(VIIIa)



(VIIIb),

где:

один из Y¹ – Y⁴ представляет собой N; и

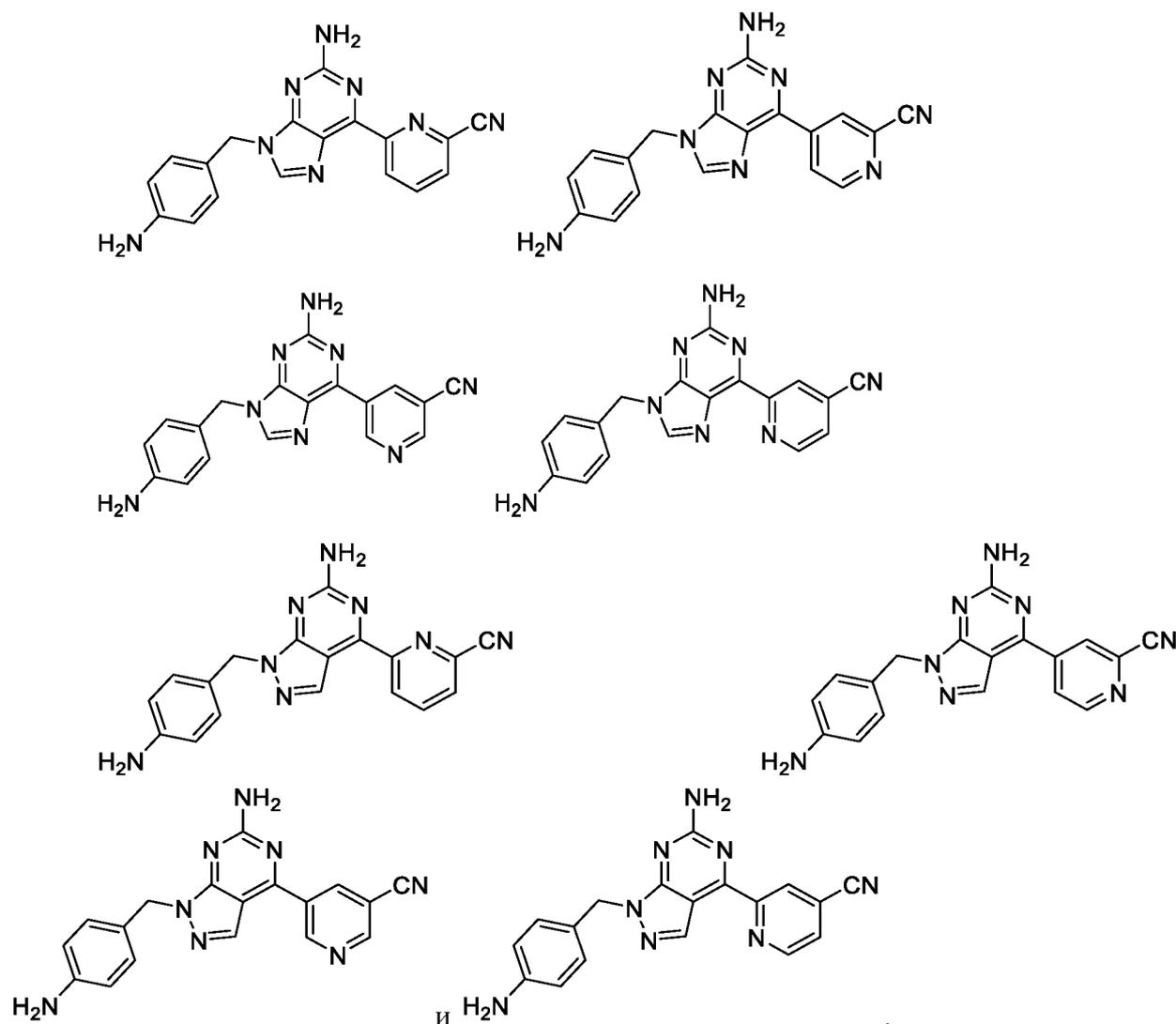
R²¹ и R²² независимо выбраны из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, SO₂R³⁰ и COR³⁰, причем R³⁰ представляет собой (C₁-C₈)алкил или замещенный (C₁-C₈)алкил;

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) каждый R²¹ и R²² представляет собой H.

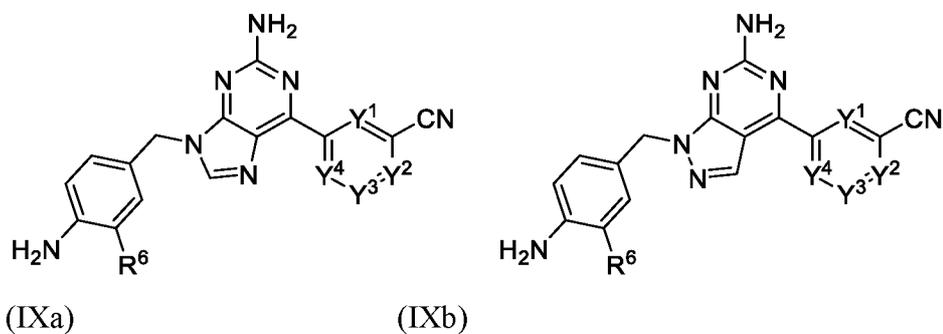
В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, F, CH₃ и CF₃. В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) каждый R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) соединение выбрано из:



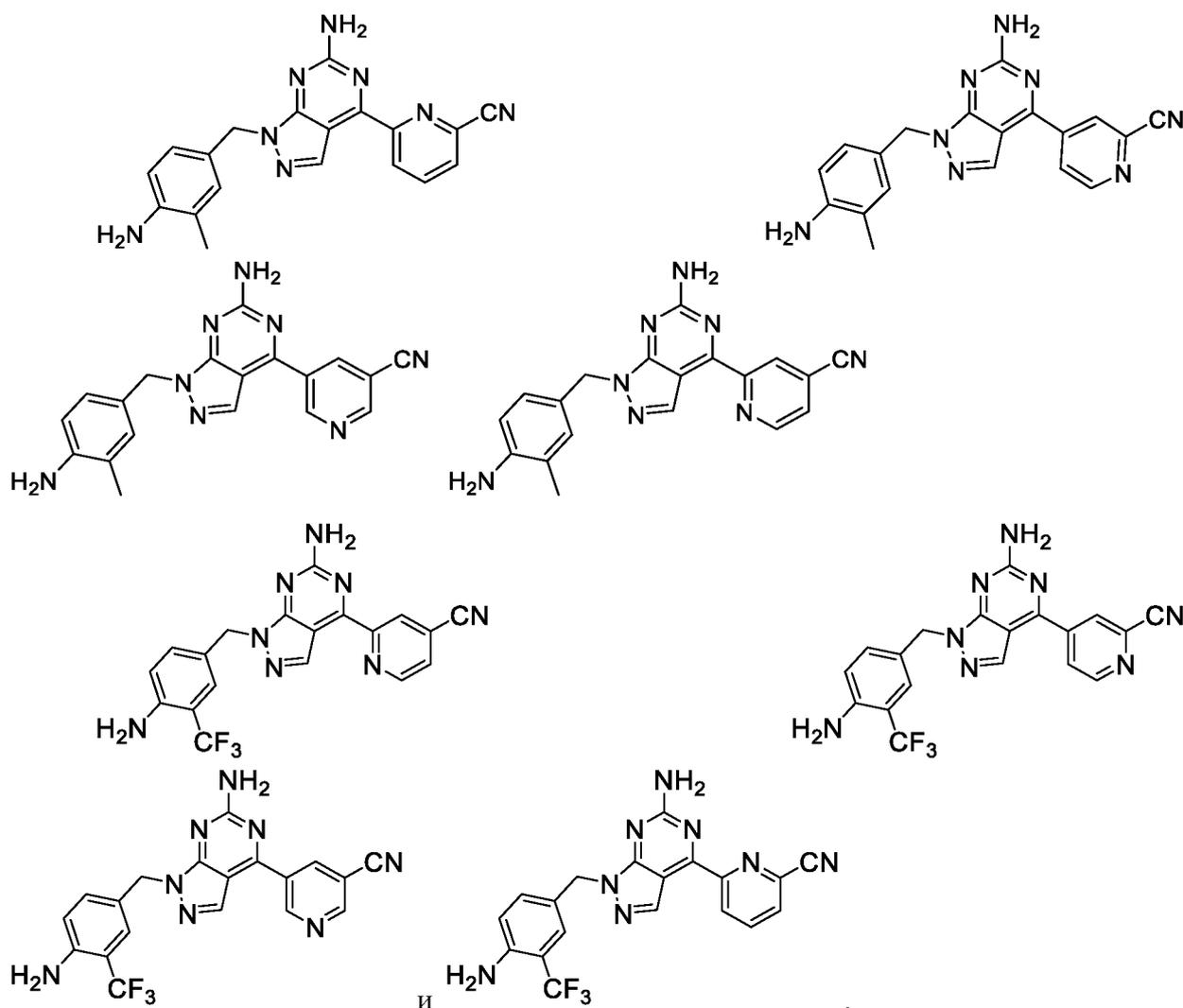
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) соединение имеет формулу (IXa) или (IXb):



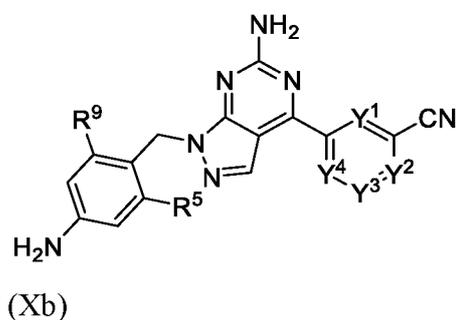
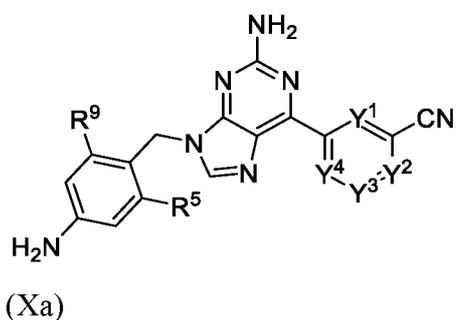
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (IXa)-(IXb) R⁶ выбран из (C₁-C₅)алкила,



или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIIIa)-(VIIIb) соединение имеет формулу (Xa) или (Xb):

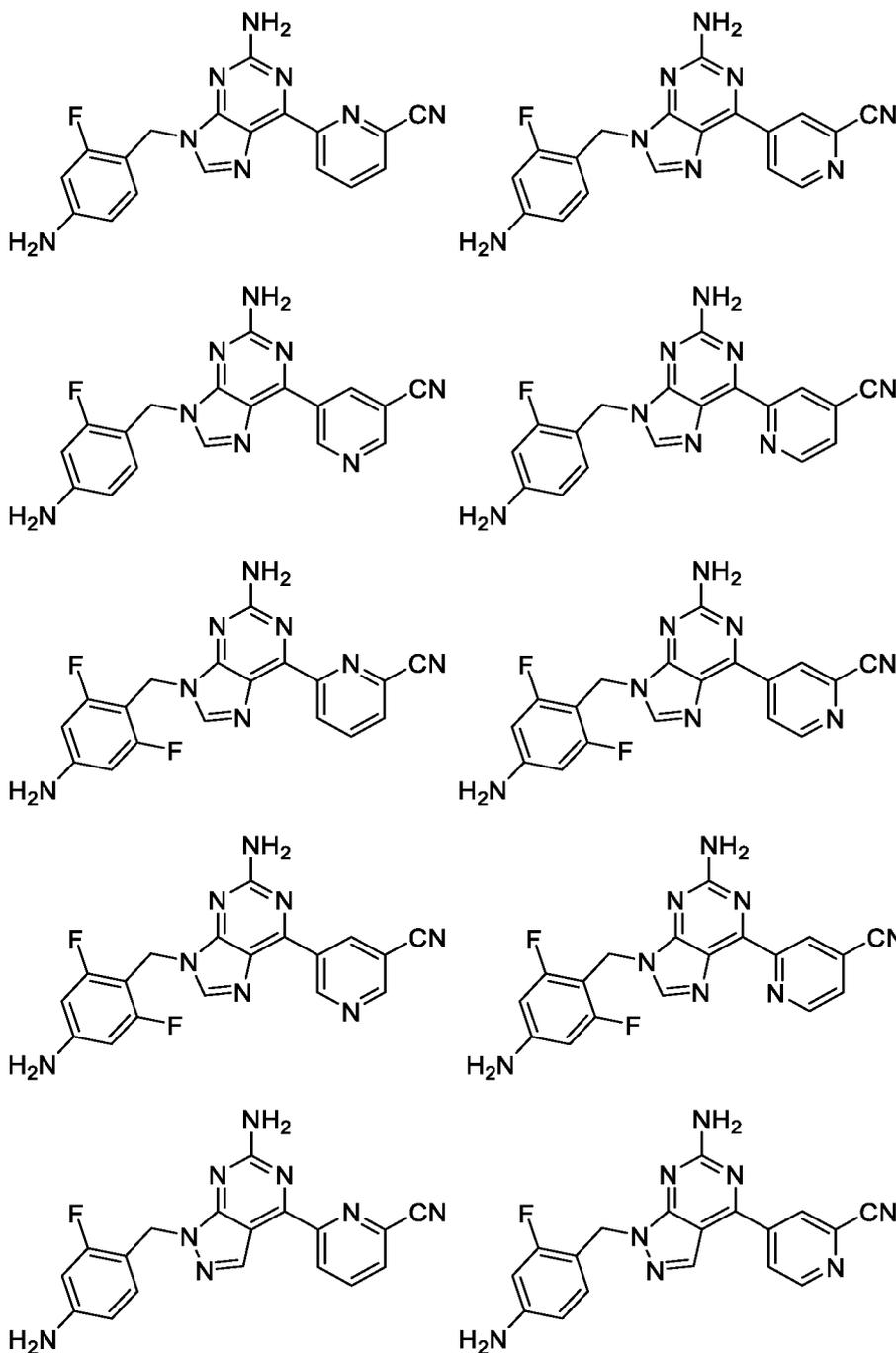


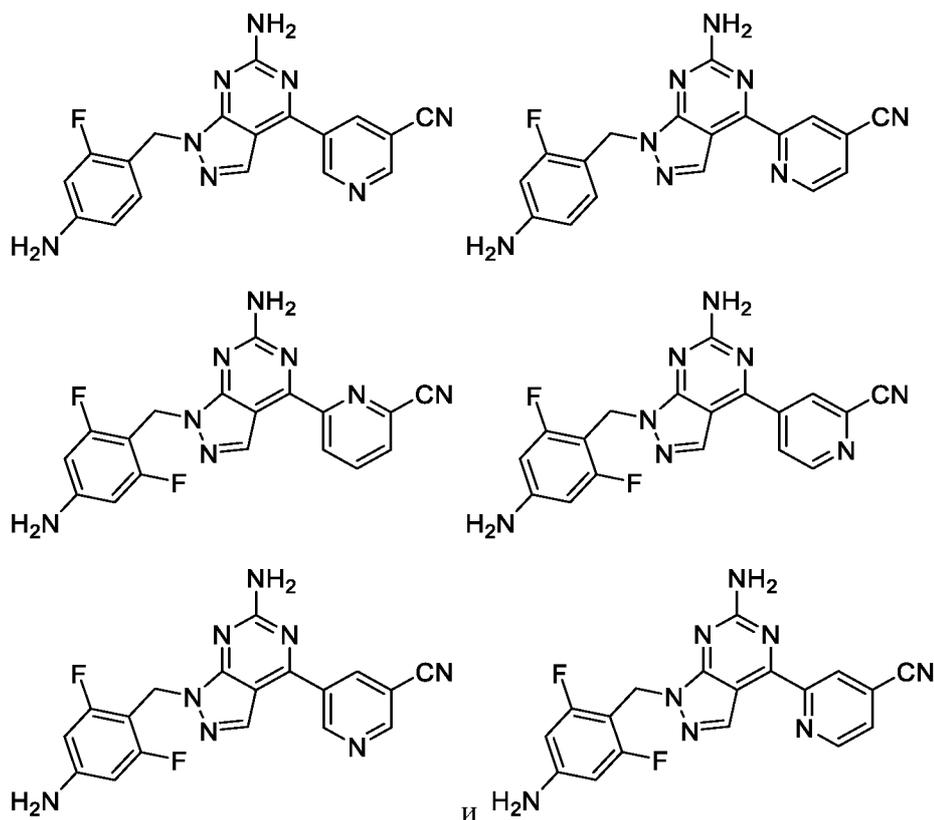
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) R⁵ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы

(Xa)-(Xb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена. В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) R^5 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) каждый R^5 и R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) R^5 представляет собой H, и R^9 представляет собой F.

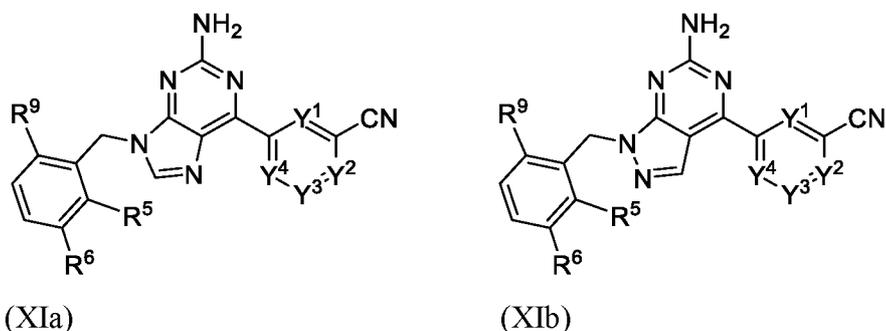
В некоторых вариантах формулы (Xa)-(Xb) соединение выбрано из:





или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) соединение имеет формулу (XIa) или (XIb):

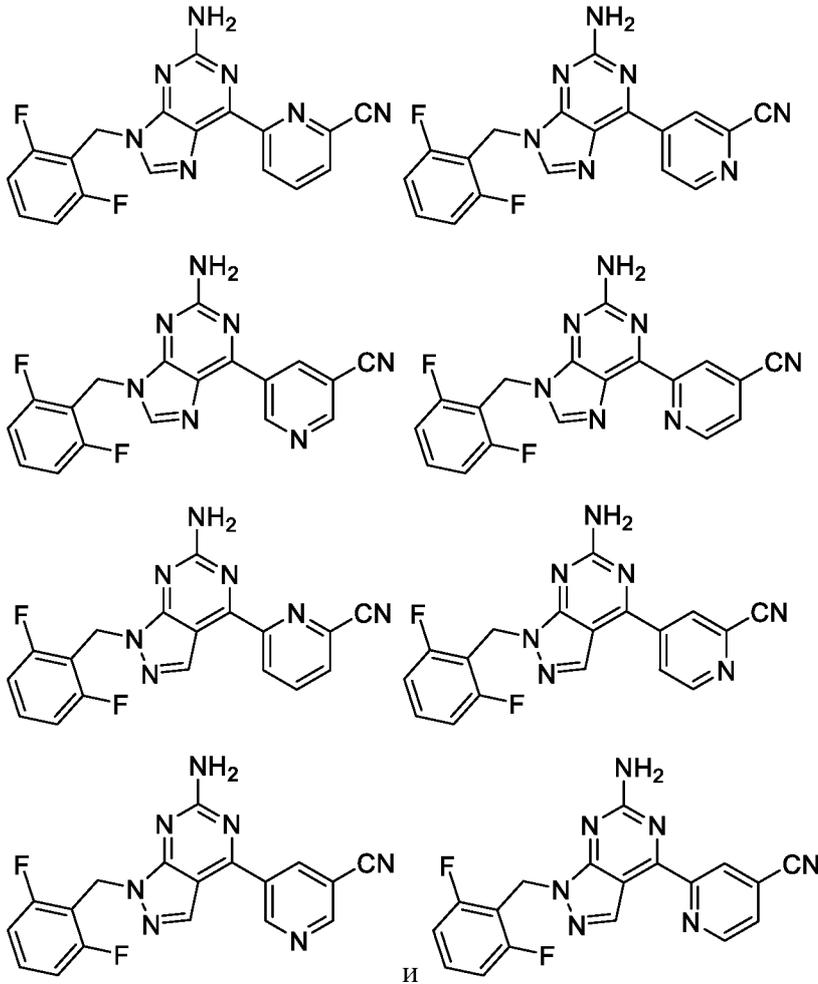


или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^5 , R^6 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^6 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^6 представляет собой H.

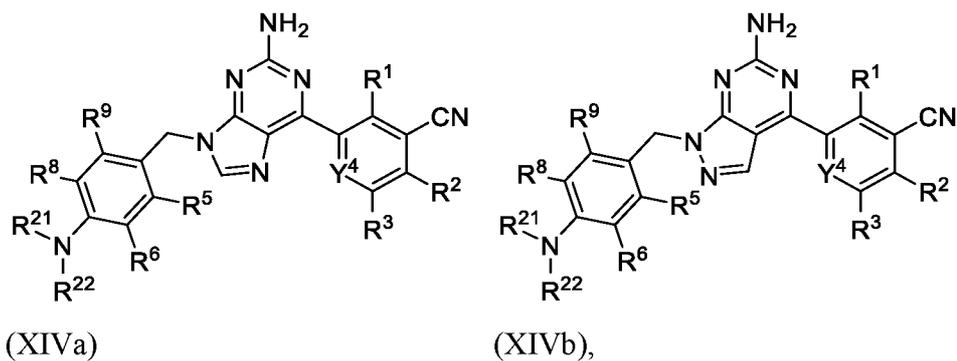
В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^5 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) каждый R^5 и R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) R^5 представляет собой F, и R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (XIa)-(XIb) соединение выбрано из:



или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (VIIa)-(VIIb) соединение имеет формулу (XIVa) или (XIVb):



где:

Y^4 представляет собой CR^4 или N;

$R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола; и

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил или замещенный (C_1-C_8) алкил,

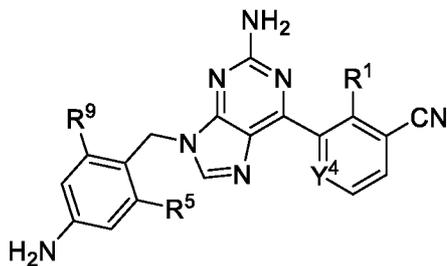
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

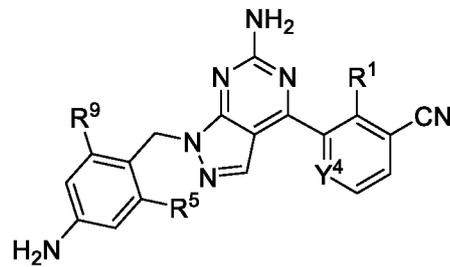
В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) соединение имеет формулу (XVa) или (XVb):



(XVa)



(XVb)

или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

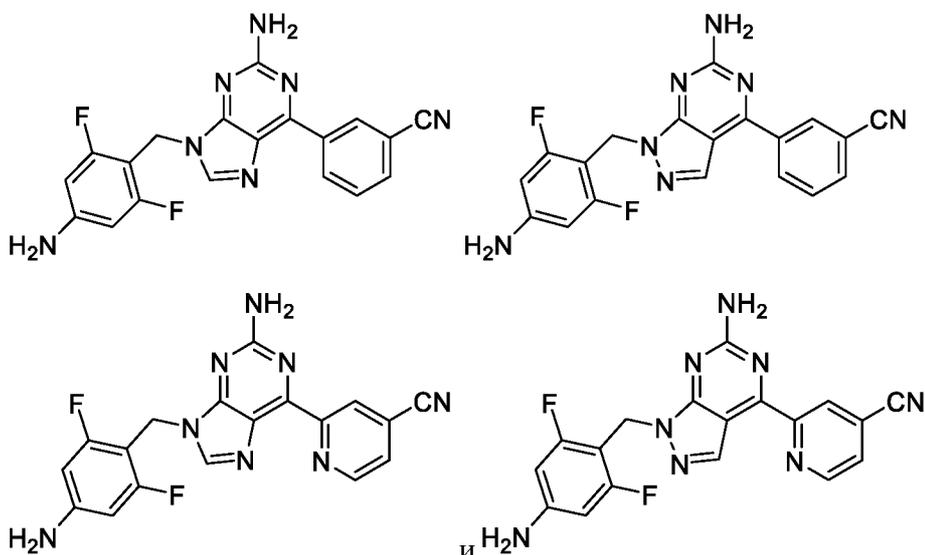
В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы

(XVa)-(XVb) R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^5 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) каждый R^5 и R^9 представляет собой F. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^5 представляет собой H, и R^9 представляет собой F.

В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^1 выбран из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) R^1 выбран из H, F, CH₃ и CF₃.

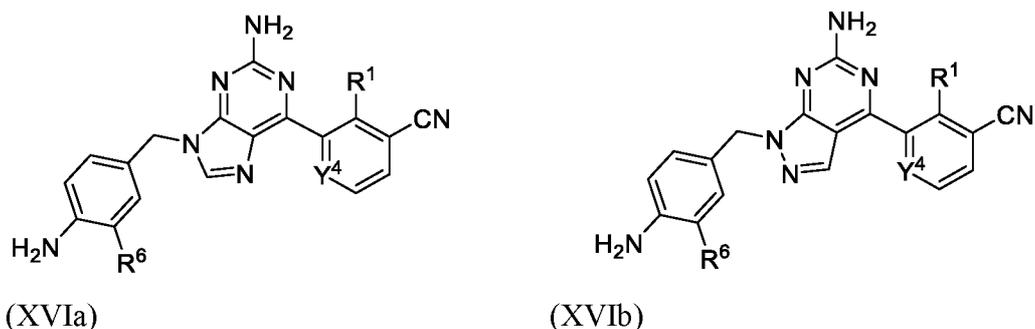
В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) Y^4 представляет собой CH. В некоторых вариантах формулы (XVa)-(XVb) Y^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) соединение выбрано из:



или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (XIVa)-(XIVb) соединение имеет формулу (XVIa) или (XVIb):



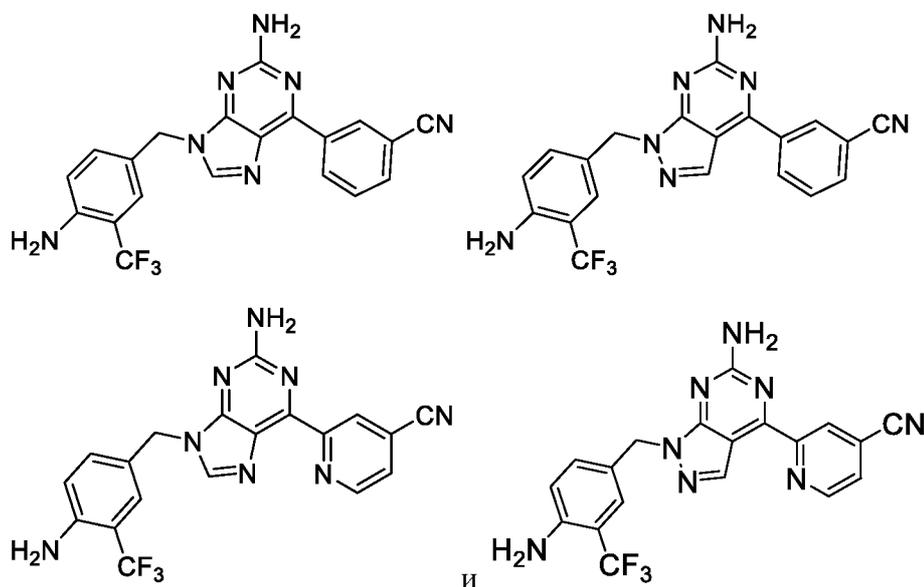
или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила. В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

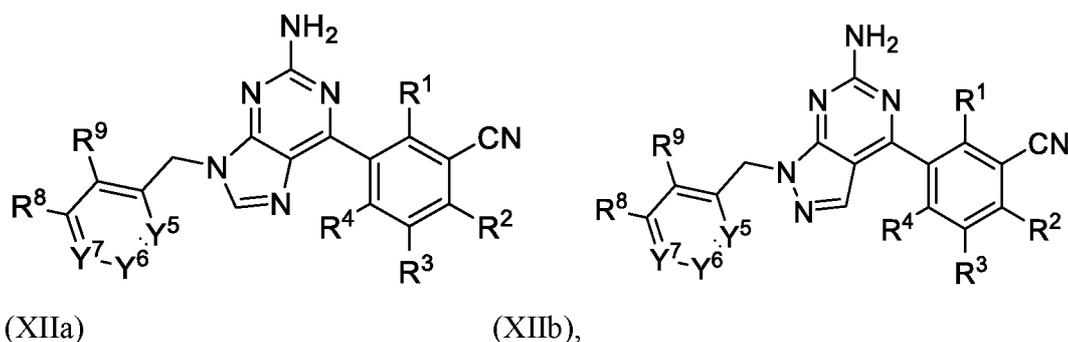
В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) Y^4 представляет собой CH. В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) Y^4 представляет собой N.

В некоторых вариантах формулы (XVIa)-(XVIb) соединение выбрано из:



или сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) соединение имеет формулу (XIIa) или (XIIb):



(XIIa)

(XIIb),

где:

каждый $Y^5 - Y^7$ независимо представляет собой CR^{20} или N, причем один из $Y^5 - Y^7$ представляет собой N; и

$R^1 - R^4$, R^8 , R^9 и каждый R^{20} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного amino, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола.

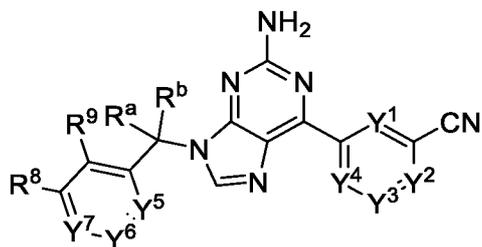
В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) Y^5 представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) Y^6 представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) Y^7 представляет собой N.

В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) R^8 , R^9 и каждый R^{20} независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

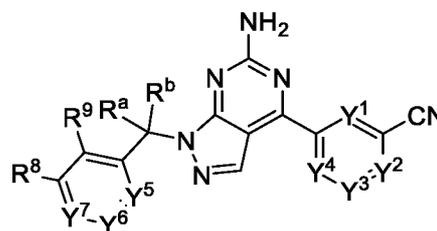
В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) R^8 , R^9 и каждый R^{20} независимо выбраны из H, NH_2 , F, CH_3 и CF_3 .

В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) $R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XIIa)-(XIIb) $R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила и галогена.

В некоторых вариантах формулы (I)-(Ib) соединение имеет формулу (XIIIa) или (XIIIb):



(XIIIa)



(XIIIb),

где:

каждый $Y^5 - Y^7$ независимо представляет собой CR^{20} или N, причем один из $Y^5 - Y^7$ представляет собой N; и

R^8 , R^9 , каждый R^{10} и каждый R^{20} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси,

замещенного (C₁-C₃)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонида и тиола.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y⁵ представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y⁶ представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y⁷ представляет собой N.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) R⁸, R⁹ и каждый R²⁰ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного амина, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) R⁸, R⁹ и каждый R²⁰ независимо выбраны из H, NH₂, F, CH₃ и CF₃. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) каждый R¹⁰ независимо выбран из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного амина, галогена и гидроксила.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y¹ представляет собой CR¹⁰.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) R¹⁰ представляет собой H. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) R¹⁰ выбран из (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила и галогена. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) R¹⁰ представляет собой F, CH₃ или CF₃.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) каждый Y¹ – Y⁴ представляет собой CR¹⁰.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) каждый R¹⁰ независимо выбран из (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила и галогена.

В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) каждый Y¹ – Y⁴ представляет собой CH. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) один, и только один, из Y¹ – Y⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y¹ представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y² представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y³ представляет собой N. В некоторых вариантах формулы (XIIIa)-(XIIIb) Y⁴ представляет собой N.

В некоторых вариантах описанных выше вариантов реализации соединения представляет собой соединение формулы (Ia) – (XVIa) (например, пуриновое соединение) или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль). В некоторых вариантах описанных выше вариантов реализации соединения имеет формулу (Ib) – (XVIb) (например, пирозолопиримидиновое соединение) или соли указанного соединения (например, фармацевтически приемлемой соли).

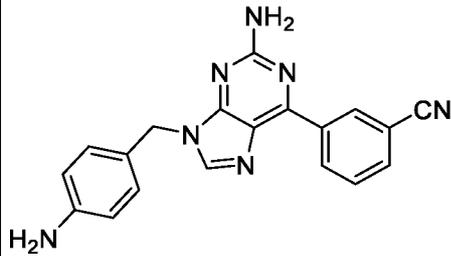
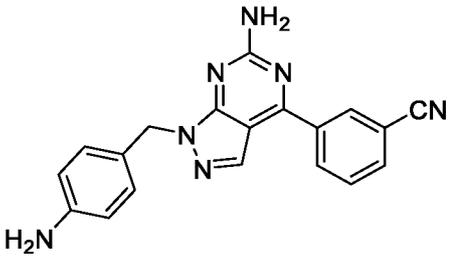
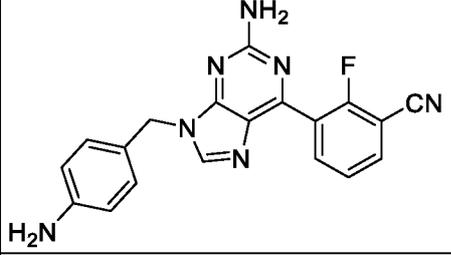
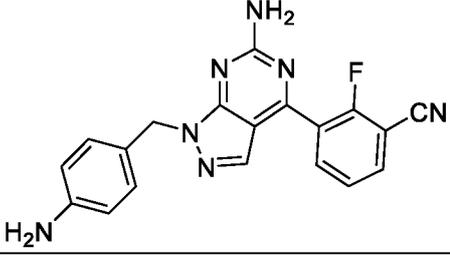
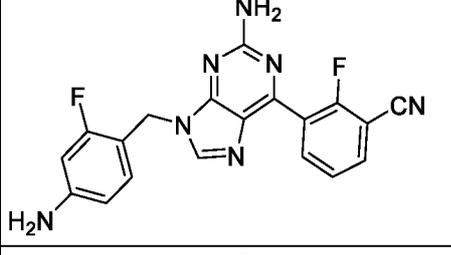
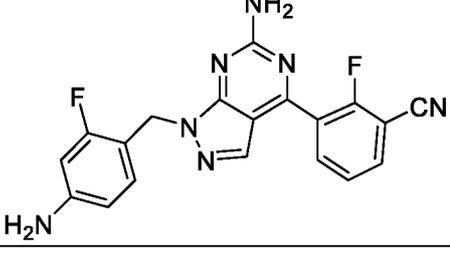
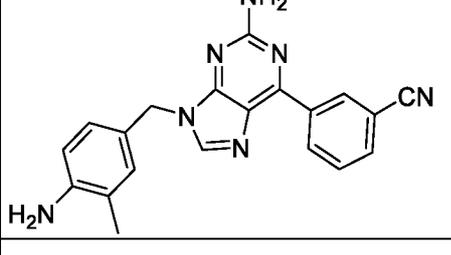
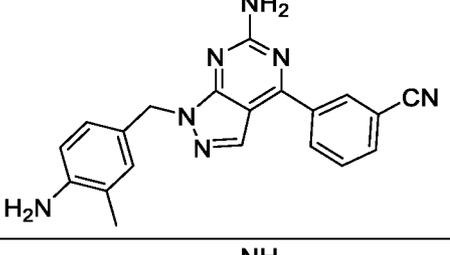
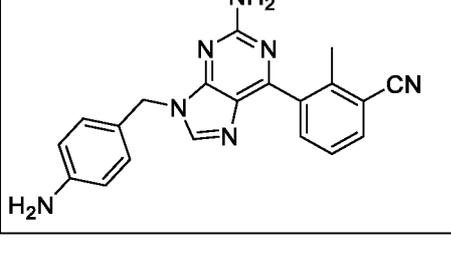
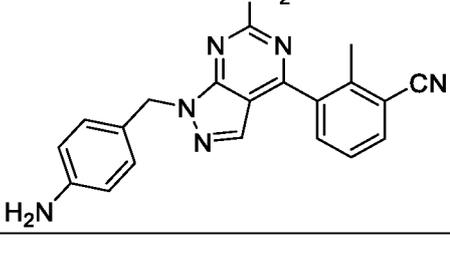
В некоторых вариантах формулы (I) соединение выбрано из:

- 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила;
- 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;
- 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
- 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила; и
- 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила.

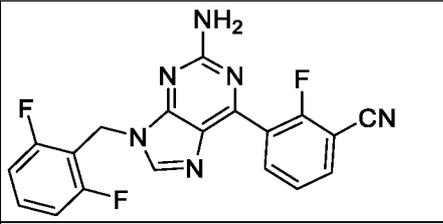
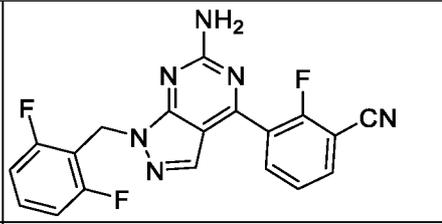
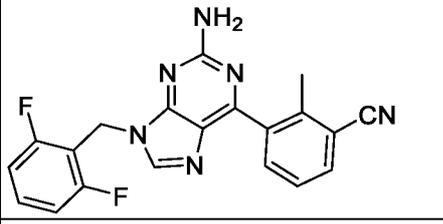
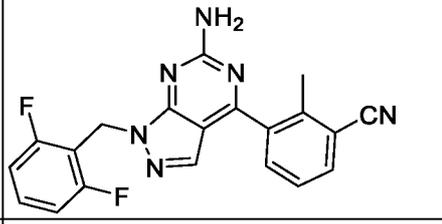
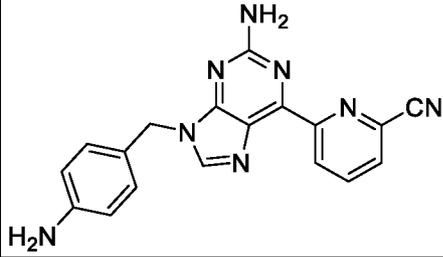
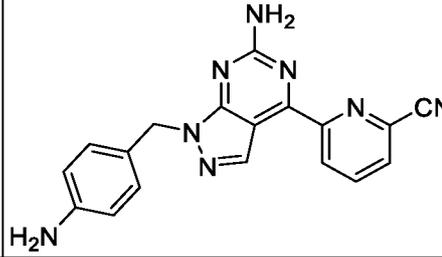
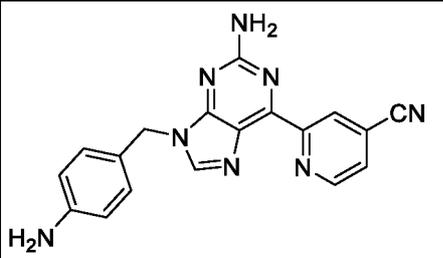
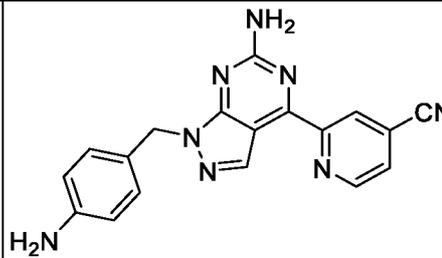
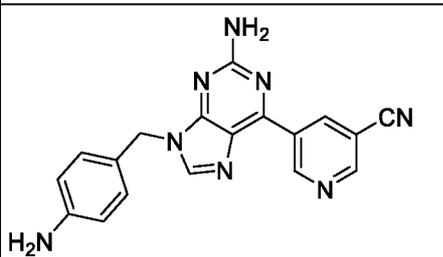
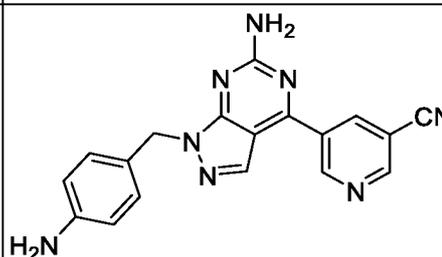
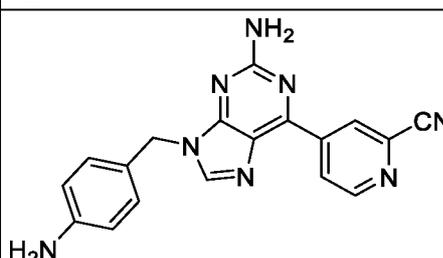
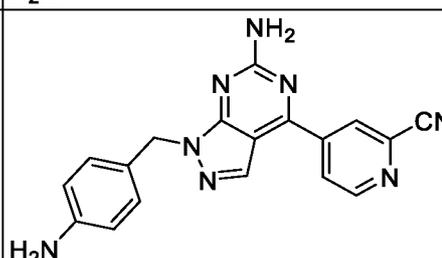
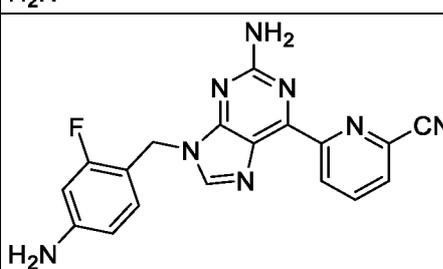
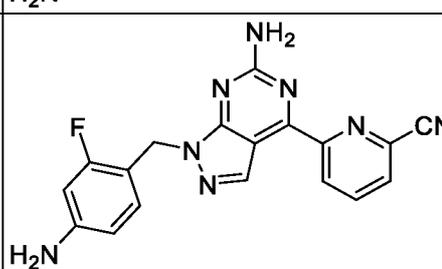
Следует понимать, что все варианты солей и/или сольватов, гидратов, пролекарств и/или стереоизомеров соединений, описанных в настоящем документе, например, формулы (I)-(XVIb), или показанных в таблице 1, рассматривают как включенные в настоящее изобретение. Соответственно, любое из соединений, описанных в настоящем документе, также может быть названо соединением формулы (I)-(XVIb) или его сольватом, гидратом, пролекарством и/или стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

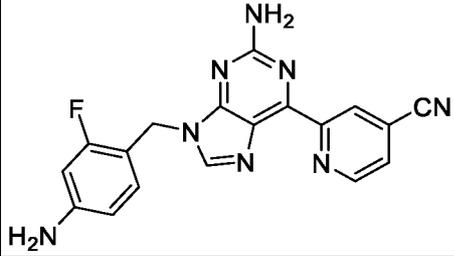
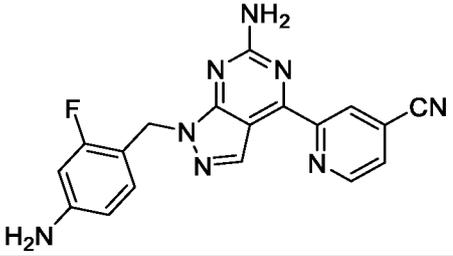
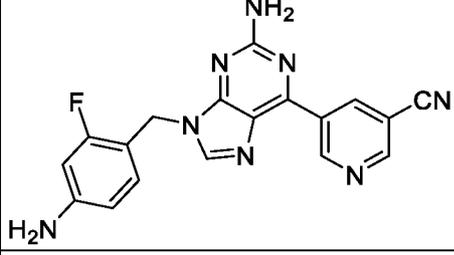
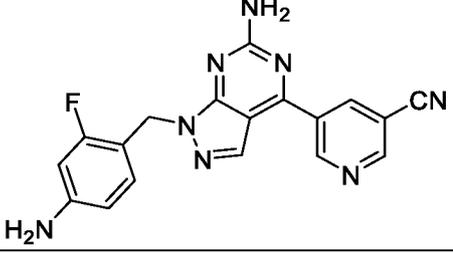
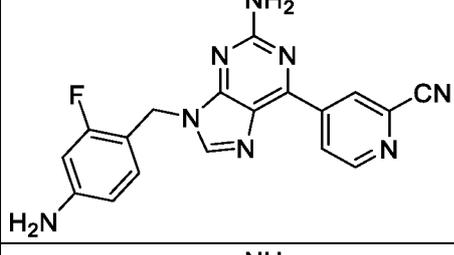
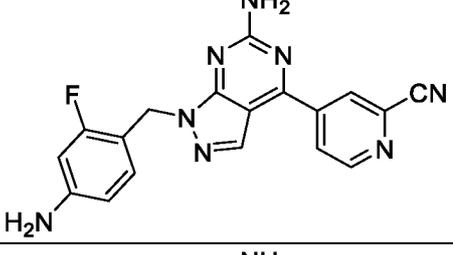
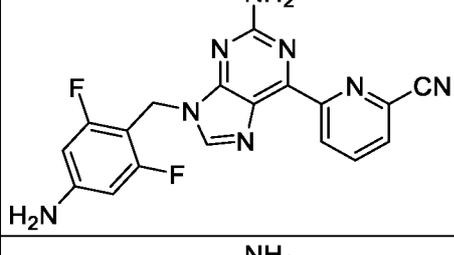
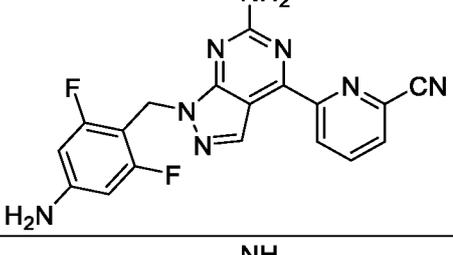
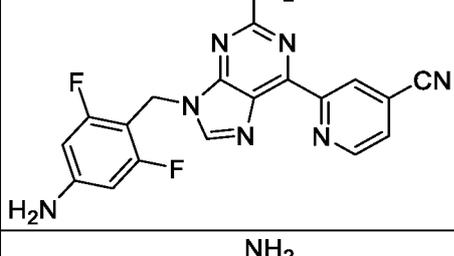
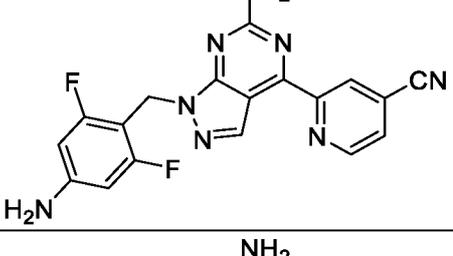
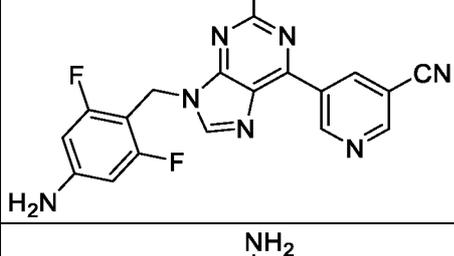
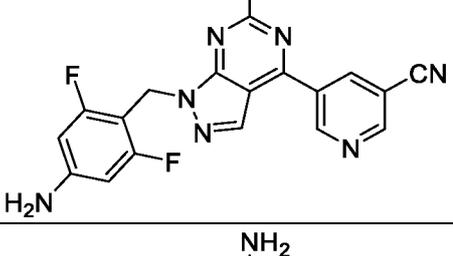
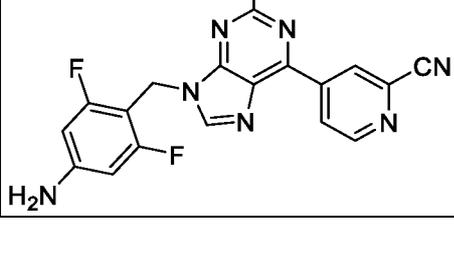
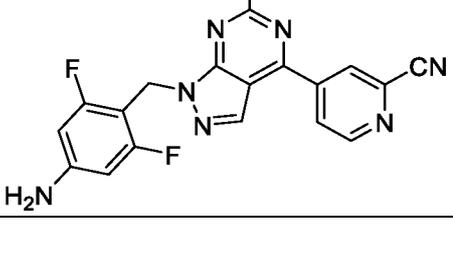
В некоторых вариантах реализации соединения представлено структурой одного из соединений, приведенных в таблице 1, или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или соли (например, фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах реализации соединения представлено структурой одного из соединений, приведенных в таблице 1, которое имеет формулу (Ia) (например, пуриновое соединение), или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах реализации соединения представлено структурой одного из соединений, приведенных в таблице 1, которое имеет формулу (Ib) (например, пиразолопиримидиновое соединение), или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли). Предполагается, что настоящее изобретение включает любое соединение, приведенное в таблице 1, или его

соль и/или сольват, гидрат, пролекарство, отдельный стереоизомер, смесь стереоизомеров и/или изотопно меченную форму. Например, предполагается, что соли сольватированной, гидратированной, пролекарственной и/или стереоизомерной формы любого из соединений, описанных в настоящем документе (например, формулы (I)-(XVIb)) или показанных в таблице 1, включены в настоящее изобретение.

Таблица 1. Примеры соединений-антагонистов рецептора A2A и/или A1			
Соед. №	Соединения формулы (Ia)	Соед. №	Соединения формулы (Ib)
101		201	
102		202	
103		203	
104		204	
105		205	

106		206	
107		207	
108		208	
109		209	
110		210	
111		211	
112		212	

113		213	
114		214	
115		215	
116		216	
117		217	
118		218	
119		219	

120		220	
121		221	
122		222	
123		223	
124		224	
125		225	
126		226	

127		227	
128		228	
129		229	
130		230	
131		231	
132		232	
133		233	

134		234	
135		235	
136		236	
137		237	
138		238	

Изотопно меченные аналоги

Настоящее изобретение также включает изотопно меченные соединения, которые идентичны соединениям, таким как описано в настоящем документе, с тем исключением, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающуюся(-еся) от атомной массы или массового числа, обычно встречающейся(-егося) в природе («изотопологи»). Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать отличные от природных относительные количества атомных изотопов одного или более атомов, которые составляют указанные соединения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем

документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H («D»), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Например, в соединении, описанном в настоящем документе, один или более атомов H могут быть заменены на дейтерий.

В общем случае, предполагается, что описание или изображение определенного элемента, такого как водород или H, включает все изотопы данного элемента. Например, если группа R согласно определению включает водород или H, то она также включает дейтерий и тритий. Соединения, содержащие радиоизотопы, такие как тритий, ^{14}C , ^{32}P и ^{35}S , таким образом, включены в объем предложенной технологии. Способы введения указанных меток в соединения согласно предложенной технологии будут очевидны для специалистов в данной области техники с учетом описания, представленного в настоящем документе.

Если не утверждается иное, то предполагается, что соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных одним из изотопов. Например, соединения, имеющие предложенные структуры, отличающиеся только заменой атома водорода на дейтерий или тритий или заменой атома углерода на обогащенный ^{13}C или ^{14}C углерод, включены в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации определенные изотопно меченные соединения, такие как соединения, меченные ^3H и ^{14}C , можно применять в исследованиях распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (^3H) и углерода-14 (^{14}C) могут быть особенно предпочтительными благодаря легкости получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, такие как увеличенный период полувыведения *in vivo* или пониженные требования к дозировке, и, таким образом, может быть предпочтительным в некоторых условиях. Изотопно меченные соединения, в общем случае, могут быть получены согласно способам, аналогичным тем, что описаны в настоящем документе, например, в разделе примеров, путем замены реагента без изотопной метки на изотопно меченный реагент.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой дейтерированные аналоги любого из соединений или их солей, таких как описано в настоящем документе. Дейтерированный аналог соединения формулы (I)-(XVIb) представляет собой соединение, в котором один или более атомов водорода заменены на дейтерий. В некоторых вариантах реализации дейтерированный

аналог представляет собой соединение формулы (I), которое включает дейтерированную группу R, R^a, R^b или R¹ – R²⁰.

Замещенные дейтерием соединения синтезируют разными способами, такими как описано в: Dean, Dennis C.; редактор. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [В: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 стр.; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные вещества легко доступны и при обработке в способах синтеза, описанных в настоящем документе, обеспечивают синтез соединений, содержащих дейтерий. Большое число реагентов и строительных блоков, содержащих дейтерий, коммерчески доступно у поставщиков химических веществ, таких как Aldrich Chemical Co.

Фторированные аналоги

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой фторированные аналоги любого из соединений или их солей, таких как описано в настоящем документе. Фторированный аналог соединения формулы (I)-(XVIb) представляет собой соединение, в котором один или более атомов водорода или заместителей заменены на атом фтора. В некоторых вариантах реализации фторированный аналог представляет собой соединение формулы (I), которое включает фторированную группу R, R^a, R^b или R¹ – R²⁰. В некоторых вариантах фторированного аналога соединения формулы (I) атом водорода при алифатической или ароматической связи С-Н заменен на атом фтора. В некоторых вариантах фторированного аналога соединения формулы (I) по меньшей мере один атом водорода в необязательно замещенном ариле (например, фениле) или необязательно замещенном гетероариле (например, пиридиле) заменен на атом фтора. В некоторых вариантах фторированного аналога соединения формулы (I) гидроксильный заместитель (-ОН) или аминозаместитель (-NH₂) заменен на атом фтора. В некоторых вариантах фторированного аналога соединения соединение включает один или более заместителей, независимо выбранных из -F, -CF₃, -CF₂CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂ и -OCF₂CF₃.

Изомеры

Предполагается, что термин «соединение» в настоящем документе включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь асимметрические центры, геометрические центры (например, двойную связь) или центры обоих указанных видов. Если конкретным образом не указана конкретная стереохимия или изомерная форма, то предполагаются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, имеют один или более хиральных центров. Следует понимать, что если абсолютная стереохимия явным образом не указана, то каждый хиральный центр может независимо присутствовать в R-конфигурации или S-конфигурации, или в виде их смеси. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, включают обогащенные или разделенные оптические изомеры любого одного или всех асимметрических атомов, как будет очевидно из изображений. Рацемические смеси R-энантиомера и S-энантиомера и обогащенные одним из энантиомеров стереоизомерные смеси, содержащие R- и S-энантиомеры, а также отдельные оптические изомеры, могут быть выделены или синтезированы таким образом, что они по существу не содержат энантиомерные или диастереомерные партнеры, и все указанные стереоизомеры включены в объем предложенной технологии.

Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие асимметрично замещенный атом, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники хорошо известны способы получения оптически активных форм, такие как разделение рацемических форм, синтез из оптически активных исходных веществ или применение хиральных вспомогательных веществ.

Геометрические изомеры, наличие которых определяется расположением заместителей относительно углерод-углеродной двойной связи или расположением заместителей в циклоалкильном или гетероциклическом кольце, также могут существовать для соединений согласно настоящему изобретению. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N или других типов двойных связей могут присутствовать для соединений, описанных в настоящем документе, и все указанные стабильные изомеры включены в настоящее изобретение. В частности, цис- и трансгеометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению также могут существовать и могут быть выделены в виде смеси изомеров или отделенных изомерных форм.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате перегруппировки простой связи и смежной двойной связи и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой формы с изомерными

профилями протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон – енол, пары амид – имидная кислота, пары лактам – лактим, пары амид – имидная кислота, пары енамин – имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, такие как 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут существовать в равновесии или могут быть стерически зафиксированы в одной форме в результате введения соответствующего заместителя.

Соли и другие формы

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в солевой форме. В некоторых вариантах реализации соединения обеспечены в виде фармацевтически приемлемых солей.

Соединения, включенные в предложенные композиции, которые являются основными по природе, могут образовывать широкий спектр солей с разными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты указанных основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь указанным, хлорид.

Соединения, содержащие функциональную аминогруппу или азотсодержащую гетероарильную группу, могут быть основными по природе и могут взаимодействовать с разными неорганическими и органическими кислотами с образованием соответствующих солей. Соединения можно применять в виде фармацевтически приемлемой соли, полученной из неорганической кислоты или органической кислоты. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль, полученную из хлороводородной кислоты (т.е. гидрохлоридную соль соединения, такого как описано в настоящем документе), и т.д.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены путем растворения соединения в смешиваемом с водой органическом растворителе, таком как ацетон, метанол, этанол или ацетонитрил и т.д., и добавления избыточного количества водного раствора органической кислоты или неорганической кислоты и осаждения или кристаллизации. Затем можно получать дополнительное количество соли путем упаривания растворителя или избытка кислоты из полученной смеси и последующей сушки или путем получения соль фильтрованием

экстрагированной соли.

Другие примеры солей включают анионы соединений согласно настоящему изобретению, объединенные с подходящим катионом. Для терапевтического применения соли соединений согласно настоящему изобретению могут быть фармацевтически приемлемыми. Тем не менее, соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут подходить, например, для получения или очистки фармацевтически приемлемого соединения.

Соединения, включенные в предложенные композиции, которые являются кислыми по природе, могут образовывать соли оснований с разными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры указанных солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов.

Соединения, которые включают основной или кислый фрагмент, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами. Соединения согласно изобретению могут содержать как кислые, так и основные группы; например, одну аминогруппу и одну группу карбоновой кислоты. В данном случае соединение может существовать в виде соли присоединения кислоты, цвиттериона или соли основания.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут присутствовать в разных формах, включая кристаллические, порошковые и аморфные формы указанных соединений, фармацевтически приемлемые соли, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси. Следует понимать, что солевая форма любого из предложенных соединений может присутствовать в кристаллической, порошковой или аморфной форме.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде сольватов, в частности, гидратов, и если конкретно не указано иное, то подразумеваются все указанные сольваты и гидраты. Термин «сольват» может относиться к соединению согласно настоящему изобретению, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, удерживаемого при помощи нековалентной межмолекулярной силы, или к его соли. Гидраты могут быть получены во время получения соединений или композиций, содержащих соединения, или же гидраты могут образовываться со временем вследствие гигроскопичной природы соединений. Соединения согласно предложенной технологии также могут существовать в виде органических сольватов, включая сольваты в диметилформамиде (ДМФА), диэтиловом эфире и спирте, помимо прочего. Идентификация и получение любого конкретного

сольвата входит в рамки компетенции специалиста в области синтетической органической или медицинской химии.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в сольватированной форме. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в гидратированной форме, если компонент-растворитель в сольвате представляет собой воду.

Пролекарства

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в виде пролекарства. Любые эффективные формы пролекарств предложенных соединений могут быть получены, например, согласно стратегиям и способам, описанным в Rautio *et al.* ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (февраль 2008)).

Синтез соединения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы согласно стандартным способам, известным в данной области техники [см., например, Morrison and Boyd, "Organic Chemistry", 6^e издание, Prentice Hall (1992)]. Некоторые соединения и/или промежуточные соединения согласно настоящему изобретению могут быть коммерчески доступны, известны в литературе или легко получены специалистами в данной области техники при помощи стандартных способов. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы при помощи схем, примеров или промежуточных соединений, описанных в настоящем документе. Если синтез соединения, промежуточного соединения или его варианта описан не полностью, то специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что продолжительность взаимодействия, количество эквивалентов реагентов и/или температура могут быть модифицированы по сравнению с взаимодействиями, описанными в настоящем документе, для получения предложенных соединений или промежуточных соединений, или их вариантов, и что разные способы обработки и/или очистки могут быть необходимы или желательны для получения указанных соединений, промежуточных соединений или их вариантов.

Надлежащая структура синтезированных соединений может быть подтверждена способами, известными специалистам в данной области техники, например, путем спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии.

Фармацевтические композиции

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция может включать одно или более указанных соединений-антагонистов рецептора A2A и/или A1 (например, таких как описано в настоящем документе) и по меньшей мере одно вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут подходить для фармацевтических композиций для введения субъекту, нуждающемуся в этом, в ряде терапевтических применений, при которых желательно ингибирование или антагонизм в отношении активности рецептора A2A и/или A1.

Соответственно, согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к любому ингредиенту, отличному от предложенных соединений, описанных в настоящем документе (например, к наполнителю, который может суспендировать или растворять активное соединение, или к любым другим подходящим фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам или добавкам), и имеющему свойства, благодаря которым он по существу является нетоксичным и не вызывает раздражение у пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: агенты, препятствующие слипанию, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразующие агенты или покрытия, вкусоароматические добавки, отдушки, глйданты (усилители текучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, диспергирующие вещества или агенты, подсластители и воду для увлажнения. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, такое как описано в настоящем документе, его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в терапевтически эффективном количестве.

Фармацевтическая композиция может быть получена согласно любым эффективным способам и может быть приготовлена в разных формах для перорального введения, таких как таблетки, пилюли, порошки, наночастицы, капсулы, сиропы, суспензии, эмульсии и микроэмульсии, или в формах для введения, отличного от перорального, таких как препараты для внутримышечного, внутривенного или

подкожного введения.

В конкретном примере фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически допустимый носитель, вспомогательное вещество или добавку. Фармацевтическая композиция может быть получена в виде лекарственного препарата традиционным способом и может быть получена в виде разных пероральных лекарственных препаратов, таких как таблетка, пилюля, порошок, капсула, сироп, эмульсия, микроэмульсия и т.д., или может быть получена в виде лекарственного препарата, не предназначенного для перорального введения, такого как мышечная инъекция, сосудистая инъекция или подкожная инъекция.

Если фармацевтическая композиция получена в виде перорального лекарственного препарата, то примеры применяемых добавок или носителей могут включать целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, желатин, тальк, поверхностно-активное вещество, суспензию, эмульгатор, разбавитель и т.д. Если фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению получена в инъекционной форме, то добавки или носители могут включать воду, физиологический раствор, водный раствор глюкозы, аналогичный раствор растворимого сахара, спирт, глицерин, простой эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло, жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активное вещество, суспензию, эмульгатор и т.д.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции получены для парентерального введения субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых парентеральных вариантах фармацевтические композиции получены для внутривенного введения субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых парентеральных вариантах фармацевтические композиции получены для подкожного введения субъекту, нуждающемуся в этом.

Способы модуляции рецептора A2A и/или A1

Аспекты настоящего изобретения включают способы модуляции активности рецептора A2A и/или A1 в биологической системе или образце. В некоторых вариантах реализации модуляция активности рецептора A2A и/или A1 относится к ингибированию рецептора A2A и/или A1 в образце. В некоторых вариантах реализации модуляция активности рецептора A2A и/или A1 относится к антагонизации активности рецептора A2A и/или A1 в клетке или биологической системе.

В некоторых вариантах реализации способ включает приведение образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению, которое может модулировать

активность рецептора A2A и/или A1. В некоторых вариантах реализации способ включает приведение клетки или биологической системы в контакт с соединением согласно настоящему изобретению, которое может модулировать активность рецептора A2A и/или A1.

В настоящем изобретении предложены соединения, обладающие активностью модулирования рецептора A2A и/или A1, например, активностью ингибирования и/или активностью антагониста рецептора A2A и/или A1. В некоторых вариантах реализации соединение обладает активностью ингибирования и/или антагониста в отношении рецептора A2A. В некоторых вариантах реализации соединение обладает активностью ингибирования и/или антагониста в отношении рецепторов A2A и A1. В некоторых вариантах реализации соединение обладает активностью ингибирования и/или антагониста в отношении рецептора A1. Способность соединений модулировать активность рецептора A2A и/или A1 может быть описана в разных исследованиях, например, в исследовании связывания рецептора A2A и/или A1 и/или функциональном исследовании рецептора A2A. Например, в экспериментальном разделе описаны исследования связывания рецептора A2A. Оценивали предложенные соединения согласно настоящему изобретению и определяли значения K_i для того, чтобы показать, что соединения согласно настоящему изобретению могут обеспечивать специфическое связывание с рецептором A2A человека в исследуемой системе. Кроме того, в экспериментальном разделе описаны функциональные исследования A2A, включающие отслеживание сигналов цАМФ, вырабатываемых рекомбинантной устойчивой клеточной линией с рецептором A2A человека. Оценивали предложенные соединения согласно настоящему изобретению и получали значения IC_{50} , которые указывают на то, что соединения могут действовать как антагонисты рецептора A2A человека в исследуемой системе.

Аспекты настоящего изобретения включают способы модуляции (например, ингибирования или антагонизации) рецептора A2A и/или A1 с применением соединения, описанного в настоящем документе. Указанные способы могут включать способы модуляции рецептора A2A и/или A1 в биологических системах путем приведения указанных систем в контакт с соединениями (например, с соединениями, имеющими структуры согласно формуле (I)-(XVIIb), или соединениями, приведенными в таблице 1). Биологические системы могут включать, но не ограничиваются указанными, клетки, ткани, органы, физиологические жидкости, организмы, субъектов, отличных от млекопитающих, и субъектов-млекопитающих (например, человека). Биологические системы могут включать субъектов (например, субъекта-человека).

В некоторых вариантах реализации способ ингибирования или антагонизации рецептора A2A и/или A1 включает приведение биологической системы или образца, содержащей(-его) рецептор A2A и/или A1, в контакт с эффективным количеством любого из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, таких как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, с обеспечением ингибирования или антагонизации рецептора A2A и/или A1. В определенных вариантах реализации биологическая система или образец присутствуют *in vitro*. В другом варианте реализации биологическая система или образец присутствуют *in vivo*. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой клеточный образец. В некоторых вариантах реализации рецептор A2A и/или A1 связан с клеточной мембраной.

Соединения согласно настоящему изобретению могут действовать как антагонисты рецептора A2A, например, при оценке в функциональном исследовании рецептора A2A человека, например, как описано в примере 3. Соединения-антагонисты рецептора A2A согласно указанным способам могут иметь значения IC₅₀ (например, при оценке в исследовании цАМФ согласно примеру 3) 10 мкМ или менее, например, 2 мкМ или менее, 1 мкМ или менее, 500 нМ или менее, 300 нМ или менее, 100 нМ или менее, 30 нМ или менее или 10 нМ или менее. Биологические системы могут включать субъектов (например, субъекта-человека). Соединения-антагонисты рецептора A2A согласно указанным способам могут иметь значения K_i (например, при оценке в исследовании связывания согласно примеру 2) 1 мкМ или менее, например, 500 нМ или менее, 300 нМ или менее, 100 нМ или менее, 30 нМ или менее, 10 нМ или менее, 3 нМ или менее или 1 нМ или менее.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой антагонист рецептора A2A, который обладает желаемым уровнем ингибирующей активности в отношении рецептора A1. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой двойной антагонист рецептора A2A и рецептора A1. В некоторых вариантах реализации желаемый уровень ингибирующей активности в отношении рецептора A1 относится к соединению, имеющему значение K_i в отношении рецептора A1 человека в клеточной модели (например, при оценке согласно примеру 4.1), которое составляет 1 мМ или менее, например, 300 мкМ или менее, 100 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 3 мкМ или менее или 1 мкМ или менее. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению обладает ингибирующей активностью в отношении рецептора A2A и рецептора A1. В примере 4, таблица 5, экспериментального раздела, приведены данные ингибирования рецепторов A2A и A1, которые указывают на

то, что соединения согласно настоящему изобретению могут обладать высокой активностью в качестве двойных антагонистов. В данных случаях соединения могут подходить для лечения заболеваний ЦНС и нейродегенеративных заболеваний (например, соединение формулы (Ib) - (XVIb)).

Терапевтические показания

Аспекты настоящего изобретения включают способы лечения у субъекта терапевтического показания, представляющего интерес, с применением соединений и/или композиций, описанных в настоящем документе. Термин «терапевтическое показание» относится к любому симптому, состоянию, нарушению или заболеванию, которое может быть облегчено, стабилизировано, улучшено, излечено или устранено иным образом у субъекта при помощи некоторой формы лечения или другого терапевтического вмешательства (например, путем введения антагониста рецептора A2A и/или A1). Терапевтические показания, связанные с модуляцией биологической активности и/или дисфункцией рецептора A2A и/или A1, в настоящем документе называют «показаниями, связанными с аденозиновым рецептором». В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению могут включать лечение показаний, связанных с аденозиновым рецептором, путем введения эффективного количества соединений и/или композиций, описанных в настоящем документе (например, соединений-антагонистов рецептора A2A и/или A1), субъекту.

Термин «лечить» или «лечение» относится к подавлению заболевания, например, к подавлению заболевания, состояния или нарушения у субъекта, у которого ощущаются патология или симптомы заболевания, состояния или нарушения, а именно к предотвращению повторного появления патологии и/или симптомов или к облегчению состояния, например, к облегчению заболевания, состояния или нарушения у субъекта, у которого ощущаются или проявляются патология или симптомы заболевания, состояния или нарушения, а именно к обращению вспять патологии и/или симптомов, например, к снижению степени тяжести заболевания. В контексте настоящего изобретения, термины «лечить», «лечение» и т.д., если они относятся к любому из других состояний, перечисленных ниже в настоящем документе, обозначают облегчение или ослабление по меньшей мере одного симптома, связанного с указанным состоянием, или замедление или обращение вспять прогрессирования или ожидаемого прогрессирования указанного состояния.

Термин «предотвращать» или «предотвращение» относится к предотвращению заболевания, например, к предотвращению заболевания, состояния или нарушения у

субъекта, у которого еще не ощущаются или не проявляются патология или симптомы заболевания, даже если субъект может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению.

Термины «индивидуум», «пациент», «субъект» и «существо» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, отличному от человека, который(-ое) нуждается в лечении заболевания. Более конкретно, они описывают млекопитающее, такое как человек, примат, не являющийся человеком, мышь, собака, кошка, лошадь, корова, кролик, крыса или другое млекопитающее.

Рак и иммуноонкология

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта с применением предложенных соединений и композиций, включающих соединения, в качестве терапевтических агентов. Любую форму рака, при которой можно применять антагонист рецептора A2A по мнению специалистов в данной области техники, рассматривают как форму рака, поддающуюся лечению согласно указанному варианту реализации, как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими терапевтическими агентами, обсуждаемыми ниже.

Заболевание, подлежащее предотвращению или лечению вышеупомянутой фармацевтической композицией, которое представляет собой «рак», в совокупности относится к заболеванию, вызванному клетками, где клетки имеют агрессивные характеристики, такие как деление и рост, игнорирующие нормальный предел роста, инвазивные характеристики, по причине которых клетки проникают в окружающие ткани, и метастатические характеристики, по причине которых клетки распространяются в другие участки тела. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную раковую опухоль. Формы рака, которые являются объектом предотвращения или терапии с применением соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичника, спленому, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, почечноклеточную карциному, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак печени, лейкоз, лимфому, меланому, множественную миелому, саркому Юинга, остеосаркому, колоректальное новообразование, холангиокарциному, хориокарциному, рак полости рта, нейробластому, рак кожи, рак яичка, стромальную опухоль, опухоль из зародышевых клеток и рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак почки, молочной

железы, легкого или печени. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную раковую опухоль. В некоторых вариантах реализации рак печени представляет собой печеночноклеточную карциному (ПКК). В некоторых вариантах реализации рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную раковую опухоль.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выявление субъекта, страдающего от или имеющего рак.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными агентами, описанными в настоящем документе. Соответственно, аспекты способов включают совместное введение субъекту эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению и эффективного количества дополнительного активного агента. Соединение и дополнительный активный агент можно вводить одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах способов дополнительный активный агент представляет собой противораковый агент, выбранный из антиангиогенного агента, противовоспалительного агента, ингибитора иммунных контрольных точек, ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), химиотерапевтического агента и иммунного противоракового агента.

С учетом иммуносупрессорной роли аденозина введение антагониста рецептора A2A согласно настоящему изобретению (например, соединений формулы (Ia) - (XVIa)) может усиливать эффективность иммунотерапии, такой как терапия ингибитором иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации дополнительный активный агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, выбранный из ингибитора CTLA-4, ингибиторов PD-1 и ингибитора PD-L1.

В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело или фрагмент антитела. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к PD-1. В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к PD-L1. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

Воспалительное заболевание

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у субъекта с применением предложенных соединений и композиций, включающих соединения, в качестве терапевтических агентов. Любые

воспалительные заболевания, при которых можно применять антагонист рецептора A2A по мнению специалистов в данной области техники, рассматривают как заболевания, поддающиеся лечению с применением соединений согласно настоящему изобретению, как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими терапевтическими агентами (например, как описано в настоящем документе).

В некоторых вариантах реализации способ включает введение субъекту, страдающему от воспалительного заболевания, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 (например, как описано в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит (РА). В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выявление субъекта, страдающего от или подверженного риску воспалительного заболевания.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выявление первичного заболевания или состояния, связанного с воспалительным заболеванием.

Заболевания ЦНС и нейродегенеративные заболевания

В настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболеваний или нарушений центральной нервной системы (ЦНС) или нейродегенеративных заболеваний или нарушений у субъекта с применением соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединения, в качестве терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации заболевание ЦНС называют нейродегенеративным заболеванием или нарушением ЦНС. Заболевания ЦНС и нейродегенеративные заболевания, которые являются объектом предотвращения или терапии с применением соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, представляют собой заболевания, которые включают, но не ограничиваются указанными, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз, болезнь Гентингтона (БГ), депрессию, шизофрению и эпилепсию.

В некоторых вариантах реализации способ представляет собой способ лечения или предотвращения болезни Паркинсона и включает введение субъекту, страдающему от или подверженному риску болезни Паркинсона, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях соединение представляет собой соединение, обладающее двойной ингибирующей активностью в отношении как

рецептора A2A, так и рецептора A1 (например, соединение формулы (Ib - XVIb).

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выявление субъекта, страдающего от или подверженного риску заболевания ЦНС или нейродегенеративного заболевания.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выявление первичного заболевания или состояния, связанного с заболеванием ЦНС или нейродегенеративным заболеванием.

Вводимое количество вышеупомянутой фармацевтической композиции представляет собой эффективное количество для лечения или предотвращения заболевания у субъекта или пациента и может быть введено перорально или способом, отличным от перорального, в зависимости от задачи. При пероральном введении вводимое количество в пересчете на активный компонент составляет от 0,01 до 1000 мг на 1 кг массы тела, более конкретно от 0,1 до 300 мг на 1 кг. При введении способом, отличным от перорального, вводят от 0,01 до 100 мг в пересчете на активный компонент на 1 кг массы тела в день и более конкретно вводят от 0,1 до 50 мг один или несколько раз. Количество, вводимое конкретному субъекту или пациенту, может быть определено на основании множества связанных факторов, включая массу тела, возраст, пол, состояние здоровья пациента, рацион, время введения, способ введения, тяжесть заболевания и т.д., и следует понимать, что оно может быть повышено или понижено в соответствующих случаях специалистом, и что вышеупомянутое вводимое количество не ограничивает объем настоящего изобретения каким-либо образом. Врач или ветеринар с обычным уровнем знаний в соответствующей области технологии сможет определить и назначить эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с применения соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции в количестве, которое ниже количества, необходимого для достижения желаемого эффекта лечения, и может постепенно увеличивать вводимое количество до достижения желаемого эффекта.

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно, в комбинации с соединением согласно другому примеру настоящего изобретения или в рамках одновременного, отдельного или последовательного совместного введения по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом, например, с другими фармацевтическими активными ингредиентами, описанными в настоящем документе.

В конкретном примере в объем фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению включено по меньшей мере одно из соединений в соответствии

с конкретным примером эффективного количества для лечения в качестве эффективного компонента или фармацевтическая композиция, которая содержится в комбинации с фармацевтическим носителем. Соединение в соответствии с одним из вариантов реализации настоящего изобретения можно вводить в произвольном порядке независимо, в комбинации с соединением в соответствии с другим конкретным примером или одновременно с одним или более другими лекарственными препаратами, например, одновременно с противораковым лекарственным препаратом (например, как описано в настоящем документе) или с активным фармацевтическим веществом, отдельно или последовательно в комбинации.

Определения

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины в настоящем документе имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Следует понимать, что определения, приведенные в настоящем документе, не являются взаимоисключающими. Соответственно, некоторые химические фрагменты могут попадать в определение более чем одного термина.

Предполагается, что термин «C_x-C_y» при использовании в отношении химического фрагмента, такого как алкил, алкенил или алкинил, включает группы, в цепи которых содержится от x до y атомов углерода. Например, термин «C₁-C₆ алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая линейные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации термин «(C_x-C_y)алкилен» относится к замещенной или незамещенной алкиленовой цепи, в которой содержится от x до y атомов углерода. Например, «(C_x-C_y)алкилен» может быть выбран из метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена и гексилена, любой из которых необязательно замещен.

Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В некоторых вариантах реализации алкил в настоящем документе содержит от 1 до 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкил), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода ((C₁-C₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкил), от 1 до 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкил) или от 1 до 3 атомов углерода ((C₁-C₃)алкил). Примеры включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. При упоминании алкильного остатка, содержащего конкретное число атомов углерода, могут быть включены все

геометрические изомеры, содержащие указанное число атомов углерода. Например, «бутил» может включать н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, и «пропил» может включать н-пропил и изопропил. Если в описании конкретно не утверждается иное, алкильная цепь необязательно замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

Термин «алкокси» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, присоединенной к атому кислорода (алкил-О-). В некоторых вариантах реализации алкокси в настоящем документе содержит от 1 до 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкокси), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкокси), от 1 до 8 атомов углерода ((C₁-C₈)алкокси), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкокси), от 1 до 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкокси) или от 1 до 3 атомов углерода ((C₁-C₃)алкокси). Примеры включают, но не ограничиваются указанными, метокси, этокси, н-пропокси и бутокси. При упоминании алкокси-остатка, содержащего конкретное число атомов углерода, могут быть включены все геометрические изомеры, содержащие указанное число атомов углерода, такие как изопропокси, изобутокси и трет-бутокси. Если в описании конкретно не утверждается иное, алкоксицепь необязательно замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

Термин «алкилен» относится к линейной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой-радикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных участков и предпочтительно содержащей от 1 до 20 атомов углерода ((C₁-C₂₀)алкилен), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁-C₁₀)алкилен), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁-C₆)алкилен) или от 1 до 5 атомов углерода ((C₁-C₅)алкилен). Примеры включают, но не ограничиваются указанными, метилен, этилен, пропилен, бутилен и т.д. Алкиленовая цепь присоединена к остатку молекулы простой связью и к группе-радикалу простой связью. Точки присоединения алкиленовой цепи к остатку молекулы и к группе-радикалу находятся при соответствующих концевых атомах углерода. Если в описании конкретно не утверждается иное, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе. Примеры включают метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 2-метилпропилен (-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-), гексилен (-CH₂)₆- и т.д.

Термин «алкенил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, включая линейные, разветвленные и циклические алкенильные группы. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода (C₂₋₁₀ алкенил). В другом

варианте реализации алкенильная группа содержит 2-4 атома углерода в цепи (C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются указанными, этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил, деценил и т.д. и их изомеры. Алкилалкенил представляет собой алкильную группу, такую как определено в настоящем документе, соединенную с алкенильной группой, такой как определено в настоящем документе. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещена по доступным атомам углерода одной или более группами, определенными выше в настоящем документе для алкила.

Термин «алкинил» относится к линейным или разветвленным одновалентным гидрокарбильным группам, содержащим от 2 до 6 атомов углерода и предпочтительно от 2 до 3 атомов углерода, и по меньшей мере 1 и предпочтительно от 1 до 2 участков ацетиленовой ненасыщенности ($C\equiv C-$). Примеры указанных алкинильных групп включают, но не ограничиваются указанными, ацетиленил ($C\equiv CH$), пропаргил ($CH_2C\equiv CH$), 1-пропинил, 1-бутинил и 1-пентинил.

Термин «аминоалкил» относится к группе, образованной в результате объединения алкила и аминогруппы. Примеры включают $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$ и схожие группы, но не ограничиваются указанными.

Термин «арил» относится к моноциклической или полициклической группе, содержащей по меньшей мере одно углеводородное ароматическое кольцо, где все атомы кольца по меньшей мере в одном углеводородном ароматическом кольце представляют собой углерод. Арил может включать группы с одним ароматическим кольцом (например, фенил) и несколькими конденсированными ароматическими кольцами (например, нафтил, антрил). Арил может дополнительно включать группы с одним или более ароматическими углеводородными кольцами, конденсированными с одним или более неароматическими углеводородными кольцами (например, флуоренил; 2,3-дигидро-1H-инден; 1,2,3,4-тетрагидронафталин). В определенных вариантах реализации арил включает группы с ароматическим углеводородным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом кольца, независимо выбранный из группы, состоящей из N, O, и S. Например, в некоторых вариантах реализации арил включает группы с фенильным кольцом, конденсированным с неароматическим кольцом, где неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом кольца, независимо выбранный из группы, состоящей из N, O и S (например, хроман; тиохроман; 2,3-дигидробензофуран; индолин). В некоторых вариантах

реализации арил в настоящем документе содержит от 6 до 14 атомов углерода ((C₆-C₁₄)арил) или от 6 до 10 атомов углерода ((C₆-C₁₀)арил). Если арил включает конденсированные кольца, то арил может быть соединен с одним или более заместителями или фрагментами формул, описанных в настоящем документе, через любой атом в конденсированном кольце, для которого это допускается правилом валентности.

Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому насыщенному углеводороду. В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода ((C₃-C₂₀)циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃-C₈)циклоалкил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃-C₆)циклоалкил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃-C₅)циклоалкил). В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода и одно или несколько циклических колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Примеры подходящих циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются указанными, адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил, октагидропенталенил, октагидро-1*H*-инден, декагидронафталин, кубан, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[1.1.1]пентан и т.д.

Термин «карбоцикл» относится к насыщенной, ненасыщенной или ароматической системе колец, в которой каждый атом кольцевой системы представляет собой углерод. Карбоцикл включает 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо в бициклическом карбоцикле может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В одном из примеров вариантов реализации ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, с циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это допускается правилами валентности. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию размеров колец, такую как 4-5 конденсированные кольцевые системы, 5-5 конденсированные кольцевые системы, 5-6 конденсированные кольцевые системы, 6-6 конденсированные кольцевые системы, 5-7 конденсированные кольцевые системы, 6-7 конденсированные кольцевые системы, 5-8 конденсированные кольцевые системы и 6-8 конденсированные кольцевые системы. Примеры карбоциклов включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил.

Термин «галогеналкил» относится к моногалогеналкильной или полигалогеналкильной группе, которая может быть дополнительно замещенной или

незамещенной. Термины галоген и алкил такие, как указано в настоящем документе.

Термин «гетероцикл» относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов. Примеры гетероатомов включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это допускается правилами валентности. В одном из примеров вариантов реализации ароматическое кольцо, например, пиридил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, с циклогексаном, циклопентаном, морфолином, пиперидином или циклогексенем. Бициклический гетероцикл включает любую комбинацию размеров колец, такую как 4-5 конденсированные кольцевые системы, 5-5 конденсированные кольцевые системы, 5-6 конденсированные кольцевые системы, 6-6 конденсированные кольцевые системы, 5-7 конденсированные кольцевые системы, 6-7 конденсированные кольцевые системы, 5-8 конденсированные кольцевые системы и 6-8 конденсированные кольцевые системы.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или бициклической, или высшей ароматической группе, которая может быть замещенной или незамещенной, содержащей по меньшей мере один гетероатом (например, гетероатом, выбранный из B, N, O, S, P(=O), Si и P). В некоторых вариантах реализации термин относится к ароматической группе, содержащей от 4 до 10 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Указанные гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (т.е. пиридинил или фурил) или несколько конденсированных колец (т.е. индолизинил или бензотиенил), причем конденсированные кольца могут быть ароматическими или неароматическими и/или содержат гетероатом при условии, что точка присоединения находится при атоме ароматической гетероарильной группы. В одном из вариантов реализации атом(-ы) азота и/или серы в кольце в гетероарильной группе необязательно окислен(-ы) с получением N-оксидного (N→O), сульфинильного или сульфонильного фрагментов. Примеры моноциклических гетероариллов включают пирозолил, пирролил, тиазолил, оксазолил, тиофенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил и схожие группы, но не ограничиваются вышеуказанными. Примеры бициклических гетероариллов включают индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазол, бензотриазолил, хинолинил,

изохинолинил, пуринил, фуropипиридинил, оксохромен, диоксоизоиндолин, пиазолoпиридинил, пиазолo[1,5-a]пиридинил и схожие группы, но не ограничиваются вышеупомянутыми. Предпочтительные гетерoарилы включают 5- или 6-членные гетерoарилы, такие как пиридинил, пирролил, индолил, тиофенил и фуранил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к замещенному или незамещенному моноциклическому алкилу, содержащему один или более гетерoатомов, выбранных из В, N, O, S, P(=O), Si и Р. Примеры включают пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирролидинил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидрофурурил и схожие группы, но не ограничиваются вышеупомянутыми.

Термин «гетерoалкил» относится к алкильному заместителю, в котором один или более атомов углерода и любых присоединенных атомов водорода независимо заменены одинаковыми или разными гетерoатомными группами. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетерoатомными заместителями.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие водород при одном или более атомах углерода или гетерoатомах, которые могут содержать заместители, например, NH или NH₂, в соединении. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный ...» включает скрытое условие, что указанное замещение соответствует разрешенной валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Например, стабильные соединения включают, но не ограничиваются указанными, соединения, которые не вступают в самопроизвольную трансформацию, такую как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д. В определенных вариантах реализации «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие два атома водорода при одном атоме углерода, таким как замещение двух атомов водорода при одном атоме углерода на оксо-, имино- или тиоксогруппу. Предполагается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Могут присутствовать один или более допустимых заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений.

Специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, в соответствующих случаях. Предполагается, что если химические фрагменты в настоящем документе конкретно не определены как «незамещенные», то они

включают замещенные варианты и незамещенные варианты. Например, описание «гетероарильной» группы или фрагмента в неявном виде включает как замещенные, так и незамещенные варианты, если конкретно не указано иное.

При описании признаков соединения фраза «необязательно замещенный» может использоваться взаимозаменяемо с фразой «незамещенный или замещенный» и относится к возможности наличия или отсутствия отличного от водорода заместителя при данном атоме или группе, и, таким образом, описание включает структуры, в которых отличный от водорода заместитель присутствует, и структуры, в которых отличный от водорода заместитель отсутствует. Например, «необязательно замещенный алкил» включает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, указанные группы не должны включать какие-либо заместители или профили заместителей, которые являются стерически невыгодными, не могут быть синтезированы и/или по своей природе являются нестабильными.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что при использовании фразы «необязательно замещенный» замещенной может быть любая часть последующего термина.

Термины «линкер», «группа-линкер» и «линкерная группа» используются взаимозаменяемо и относятся к линкерному фрагменту, который соединяет два или более заместителей ковалентными связями. Линкерный фрагмент может соединять две группы, причем линкер может быть линейным, разветвленным, циклическим или представлять собой отдельный атом. В некоторых вариантах реализации линкер является двухвалентным. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой разветвленный линкер. В некоторых вариантах реализации два или более заместителей, которые ковалентно соединены линкерным фрагментом, представляют собой optionally замещенные алкильные или алкоксигруппы. В некоторых вариантах реализации линкеры выбраны из $-\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ и $-\text{NH}-$.

В некоторых вариантах реализации заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например: галоген, гидрокси, оксо ($=\text{O}$), тиоксо ($=\text{S}$), циано ($-\text{CN}$), нитро ($-\text{NO}_2$), имино ($=\text{N}-\text{H}$), оксимо ($=\text{N}-\text{OH}$), гидразино ($=\text{N}-\text{NH}_2$), $-\text{R}^b-\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{O}-\text{R}^c-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где t равен 1 или 2), $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (где t равен 1 или 2), $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (где t равен 1 или 2) и $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t равен 1 или 2). В другом примере варианта

реализации заместители включают алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо, тиоксо, циано, нитро, имино, оксимо, гидразином, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2); и при этом каждый R^a , R^b и R^c независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила и гетероарилалкила; и каждый R^a , R^b и R^c , если это допускается валентностью, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо, тиоксо, циано, нитро, имино, оксимо, гидразином, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равен 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равен 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равен 1 или 2).

Термин «изомеры» или «трехмерные изомеры» относится к двум или более соединениям, содержащим одинаковое число и тип атомов, групп или компонентов, но имеющим разное расположение или профиль соединения атомов в структуре. Термин может относиться к соединениям, которые являются идентичными с точки зрения химической формулы или молекулярной формулы, но отличаются оптическими свойствами или трехмерной структурой, или к их солям, и, в частности, могут представлять собой частичные трехмерные изомеры, энантиомеры, геометрические изомеры или изомеры формы.

Термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую и существуют в равновесии.

«Стереизомер» относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, соединенных одинаковыми связями, но имеющим разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В настоящем изобретении рассматриваются разные стереоизомеры и их смеси и включены «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными отражениями друг друга.

Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или путем получения рацемических смесей и последующего разделения способами, хорошо известными специалистам обычной квалификации в данной области техники. Примерами указанных способов разделения являются (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) получение соли с применением оптически активного агента для разделения, (3) непосредственное разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных колонках для жидкостной хроматографии, или (4) кинетическое разделение с применением стереоселективных химических или ферментных реагентов. Рацемические смеси также могут быть разделены на соответствующие энантиомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография на хиральной фазе или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Способы стереоселективного синтеза, в которых в результате химического или ферментного взаимодействия из одного реагента образуется неравная смесь стереоизомеров во время создания нового или трансформации уже существующего стереоцентра, хорошо известны в данной области техники. Способы стереоселективного синтеза включают как энантио-, так и диастереоселективные трансформации. См., например, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Символ = обозначает связь, которая может представлять собой простую, двойную или тройную связь, как описано в настоящем документе. Заместители при углерод-углеродной двойной связи обозначены как имеющие «Z»- или «E»-конфигурацию, причем термины «Z»- и «E»- используют в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если конкретно не указано иное, структуры, на которых изображены двойные связи, включают как «E»-, так и «Z»-изомеры.

Заместители при углерод-углеродной двойной связи, в качестве альтернативы, могут быть названы «цис»- или «транс»-, причем «цис»- соответствует расположению заместителей по одну сторону от двойной связи, и «транс»- соответствует расположению заместителей с противоположных сторон двойной связи. Расположение заместителей относительно карбоциклического кольца также может быть обозначено как «цис»- или «транс»-. Термин «цис»- соответствует расположению заместителей с одной стороны относительно плоскости кольца, и термин «транс»- соответствует расположению заместителей с противоположных сторон относительно плоскости кольца. Смеси

соединений, в которых заместители расположены как с одной, так и с противоположных сторон относительно плоскости кольца, обозначают «цис-/транс-».

Формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» и «the») и схожие формы в контексте описания элементов следует толковать как включающие как единственное, так и множественное число, если в настоящем документе не указано иное или это явным образом не противоречит контексту. Описание диапазонов значений в настоящем документе выступает исключительно в качестве краткого способа обозначения по отдельности каждого отдельного значения, попадающего в диапазон, включая верхнюю и нижнюю границы диапазона, если в настоящем документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание так же, как и в случае если бы они были перечислены по отдельности. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или это явным образом не противоречит контексту. Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (т.е. «такой как») в настоящем документе предназначено исключительно для лучшего освещения вариантов реализации и не накладывает ограничение на объем формулы изобретения, если не утверждается иное.

В некоторых вариантах реализации, в которых термин «примерно» используют перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если конкретно не утверждается иное. В настоящем документе термин «примерно» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не предполагается иное. Если количество компонента или вещества в композиции указано при помощи процентного содержания, то следует понимать, что процентное содержание представляет собой процентное содержание в пересчете на массу, если не утверждается иное или из контекста не следует иное.

Если приведена молекулярная масса, но не абсолютная молекулярная масса, например, для полимера, то следует понимать, что молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, если не утверждается иное или из контекста не следует иное.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных процедур является несущественным, если настоящее изобретение может быть реализовано. Кроме того, две или более стадии или процедуры могут быть проведены одновременно.

Символ дефиса («-»), если он не находится между двумя буквами или символами, относится к точке связывания или присоединения заместителя. Например, $-\text{NH}_2$ присоединен через атом азота.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая приемлема для введения субъекту. Следует понимать, что указанные соли с противоионами будут иметь приемлемую безопасность для млекопитающих при данном режиме введения. Данные соли также могут быть получены из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот и могут содержать органические и неорганические противоионы. Нейтральные формы соединений, описанных в настоящем документе, могут быть превращены в соответствующие солевые формы путем приведения соединения в контакт с основанием или кислотой и выделения полученных солей.

Термины «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», «фармацевтически приемлемый разбавитель», «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый адъювант» используются взаимозаменяемо и относятся к вспомогательному веществу, разбавителю, носителю или адъюванту, который подходит для получения фармацевтической композиции, является в целом безопасным, нетоксичным и не является нежелательным по биологическим или иным причинам, и включает вспомогательное вещество, разбавитель, носитель и адъювант, которые приемлемы для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. Фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает как одно, так и более чем одно указанное вспомогательное вещество, разбавитель, носитель и/или адъювант.

Предполагается, что термин «фармацевтическая композиция» включает композицию, подходящую для введения субъекту, такому как млекопитающее, в частности, человек. В общем случае, «фармацевтическая композиция» является стерильной и предпочтительно не содержит примеси, которые могут вызывать нежелательный ответ в организме субъекта (т.е. соединение(-я) в фармацевтической композиции имеет(-ют) фармацевтический класс чистоты). Фармацевтические композиции могут быть предназначены для введения субъектам или пациентам, нуждающимся в этом, разными способами введения, включая пероральный, трансбуккальный, ректальный, парентеральный, интраперитонеальный, внутрикожный, внутритрахеальный, внутримышечный, подкожный и т.д.

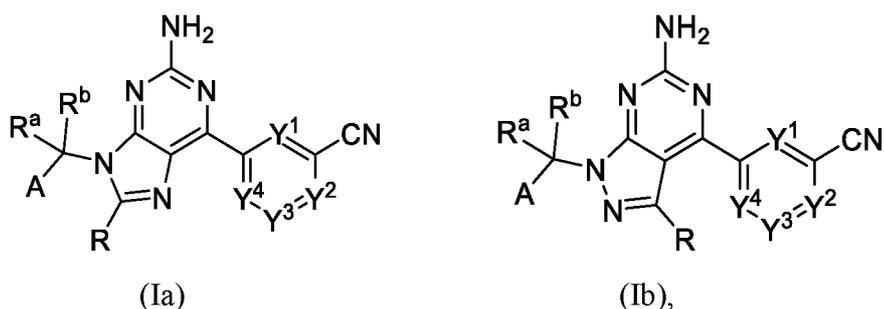
Примеры вариантов реализации

Как описано в настоящем документе, текст относится к разным вариантам предложенных соединений, композиций и способов. Подразумевается, что в разных описанных вариантах реализации предложен ряд иллюстративных примеров, и их не

следует толковать как описание альтернативных форм. Напротив, следует отметить, что объем описываемых разных вариантов реализации, предложенных в настоящем документе, может перекрываться. Варианты реализации, обсуждаемые в настоящем документе, являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем предложенной технологии.

Независимо от прилагаемой формулы изобретения аспекты настоящего изобретения проиллюстрированы следующими пунктами.

Пункт 1. Соединение формулы (Ia) или (Ib):



где:

R представляет собой H, (C₁-C₃)алкил или замещенный (C₁-C₃)алкил;

Y¹ – Y⁴ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, причем по меньшей мере два из Y¹ – Y⁴ независимо представляют собой CR¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонида и тиола;

каждый R^a и R^b независимо выбран из H, F, (C₁-C₃)алкила и замещенного (C₁-C₃)алкила, или R^a и R^b соединены в цикл и совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил или замещенный циклопропил; и

A представляет собой фенил, замещенный фенил, пиридил или замещенный пиридил;

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 2. Соединение согласно пункту 1, характеризующееся тем, что A представляет собой фенил или фенил, замещенный одной, двумя или тремя группами R²⁰, каждый R²⁰ независимо выбран из (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂,

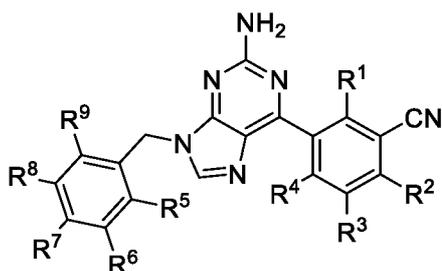
замещенного амидо, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенного сульфонида и тиола.

Пункт 3. Соединение согласно пункту 1, характеризующееся тем, что А представляет собой пиридил или пиридил, замещенный одной, двумя или тремя группами R^{20} , каждый R^{20} независимо выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, замещенного $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, замещенного $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, $-\text{CONH}_2$, замещенного амидо, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенного сульфонида и тиола.

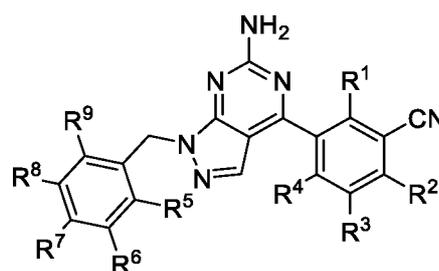
Пункт 4. Соединение согласно любому из пунктов 1-3, характеризующееся тем, что R представляет собой H.

Пункт 5. Соединение согласно любому из пунктов 1-4, характеризующееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой H.

Пункт 6. Соединение согласно пункту 2, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIa) или (IIb):



(IIa)



(IIb),

где:

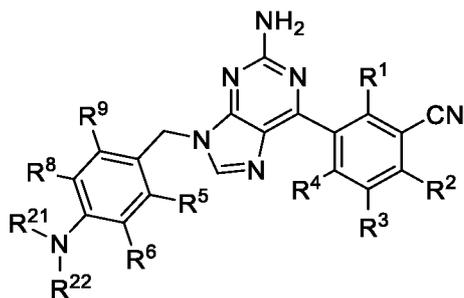
$\text{R}^1 - \text{R}^9$ независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, замещенного $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, замещенного $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, $-\text{CONH}_2$, замещенного амидо, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, $-\text{CO}_2\text{H}$, циано, галогена, гидроксила, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, замещенного сульфонида и тиола.

Пункт 7. Соединение согласно пункту 6, характеризующееся тем, что $\text{R}^1 - \text{R}^9$ независимо выбраны из H, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкила, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкила, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкокси, замещенного $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ алкокси, $-\text{NH}_2$, замещенного амина, галогена и гидроксила.

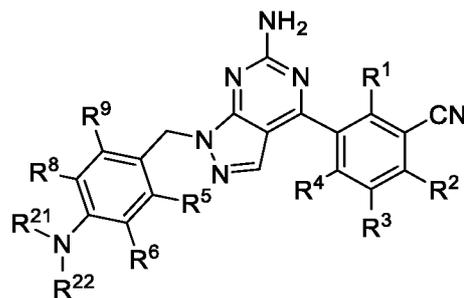
Пункт 8. Соединение согласно пункту 7, характеризующееся тем, что $\text{R}^1 - \text{R}^9$ независимо выбраны из H, NH_2 , F, CH_3 и CF_3 .

Пункт 9. Соединение согласно пункту 6, характеризующееся тем, что

указанное соединение имеет формулу (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb),

где:

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил или замещенный (C_1-C_8) алкил.

Пункт 10. Соединение согласно пункту 9, характеризующееся тем, что каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

Пункт 11. Соединение согласно пункту 9 или 10, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

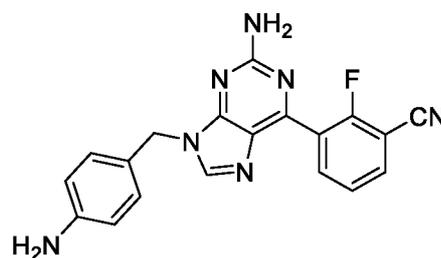
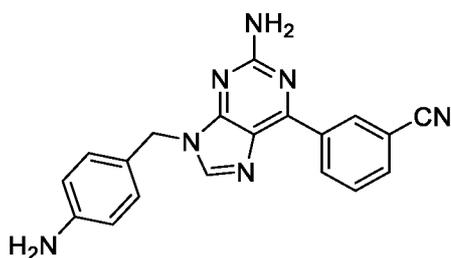
Пункт 12. Соединение согласно пункту 11, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, F, CH_3 и CF_3 .

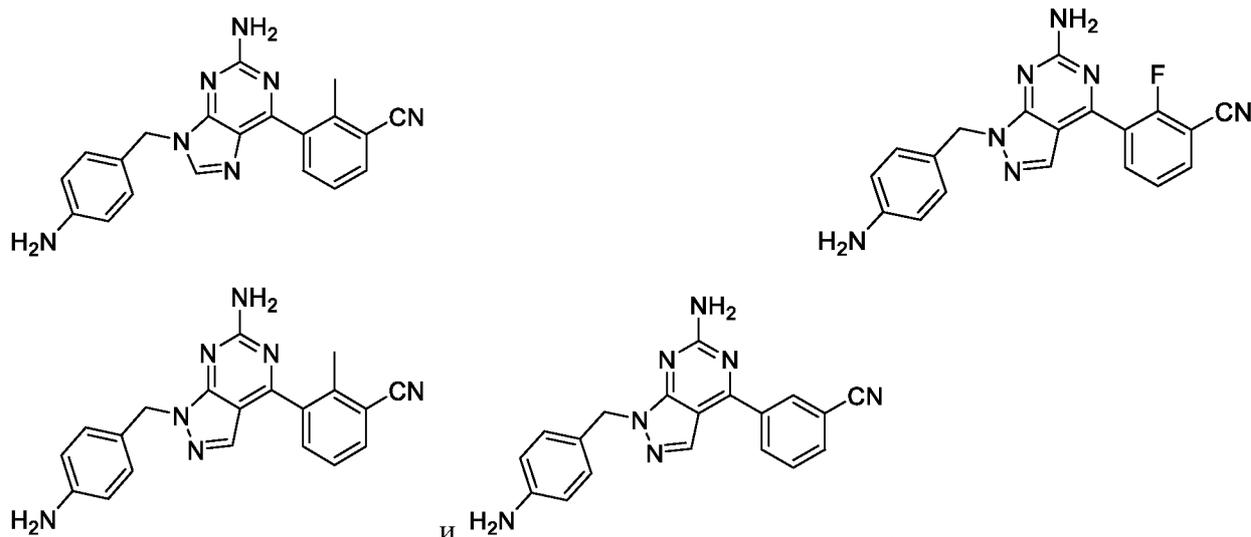
Пункт 13. Соединение согласно пункту 12, характеризующееся тем, что каждый R^5 , R^6 , R^8 и R^9 представляет собой H.

Пункт 14. Соединение согласно любому из пунктов 9-13, характеризующееся тем, что: каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

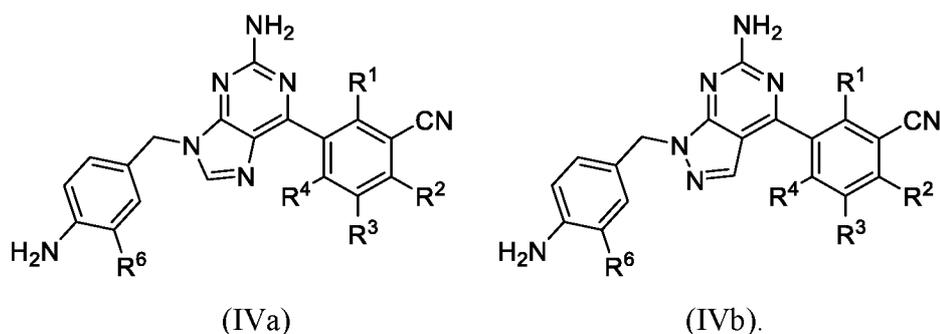
Пункт 15. Соединение согласно пункту 14, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

Пункт 16. Соединение согласно пункту 15, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





Пункт 17. Соединение согласно пункту 9, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IVa) или (IVb):



Пункт 18. Соединение согласно пункту 17, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

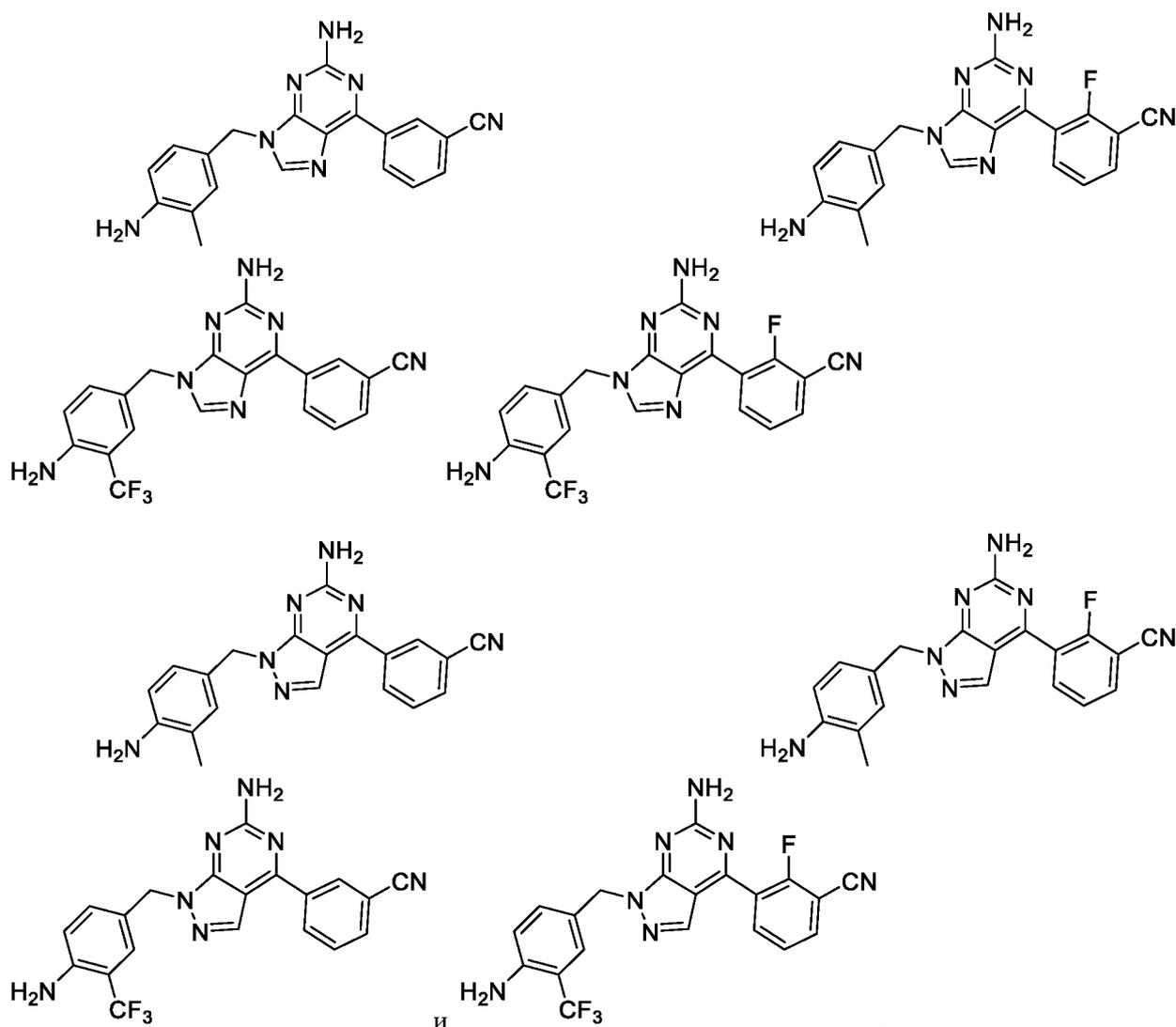
Пункт 19. Соединение согласно пункту 18, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

Пункт 20. Соединение согласно пункту 19, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

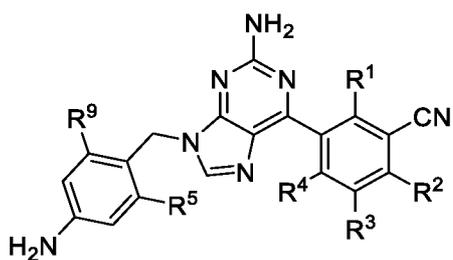
Пункт 21. Соединение согласно любому из пунктов 17-20, характеризующееся тем, что: каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 22. Соединение согласно пункту 21, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

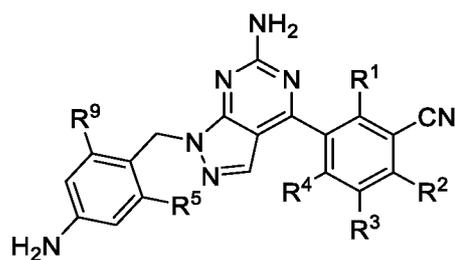
Пункт 23. Соединение согласно любому из пунктов 17-22, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



Пункт 24. Соединение согласно пункту 9, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Va) или (Vb):



(Va)



(Vb).

Пункт 25. Соединение согласно пункту 24, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

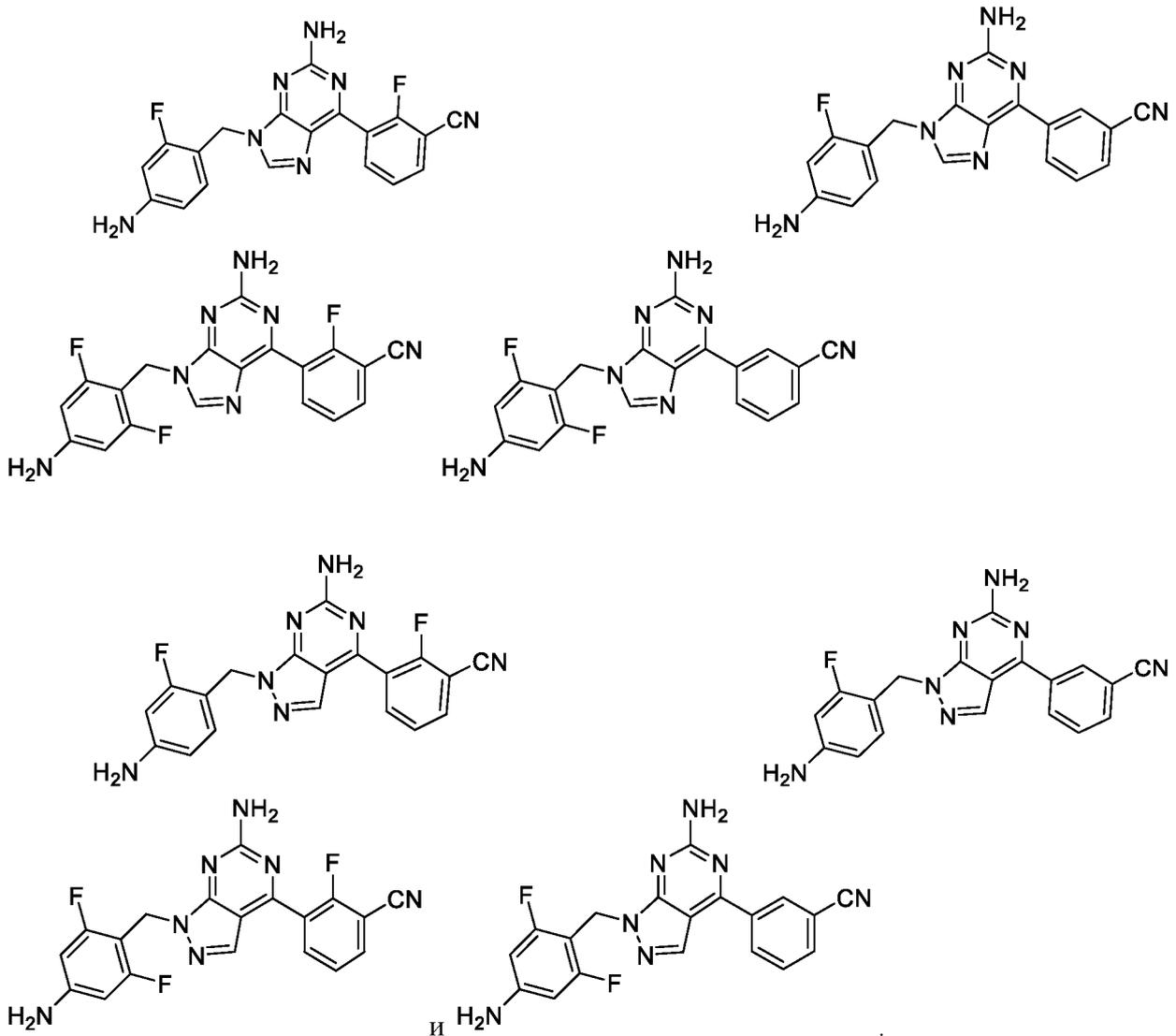
Пункт 26. Соединение согласно пункту 25, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

Пункт 27. Соединение согласно пункту 26, характеризующееся тем, что R^5

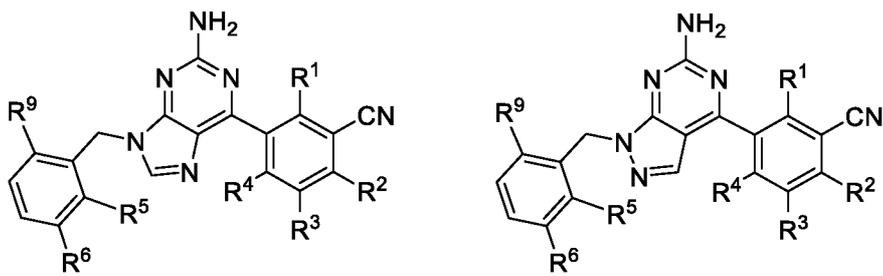
представляет собой F.

Пункт 28. Соединение согласно пункту 26 или 27, характеризующееся тем, что R⁹ представляет собой F.

Пункт 29. Соединение согласно пункту 26, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



Пункт 30. Соединение согласно пункту 6, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIa) или (VIb):



(VIa)

(VIb).

Пункт 31. Соединение согласно пункту 30, характеризующееся тем, что R⁵, R⁶ и

R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

Пункт 32. Соединение согласно пункту 30 или 31, характеризующееся тем, что R^6 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

Пункт 33. Соединение согласно пункту 32, отличающееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

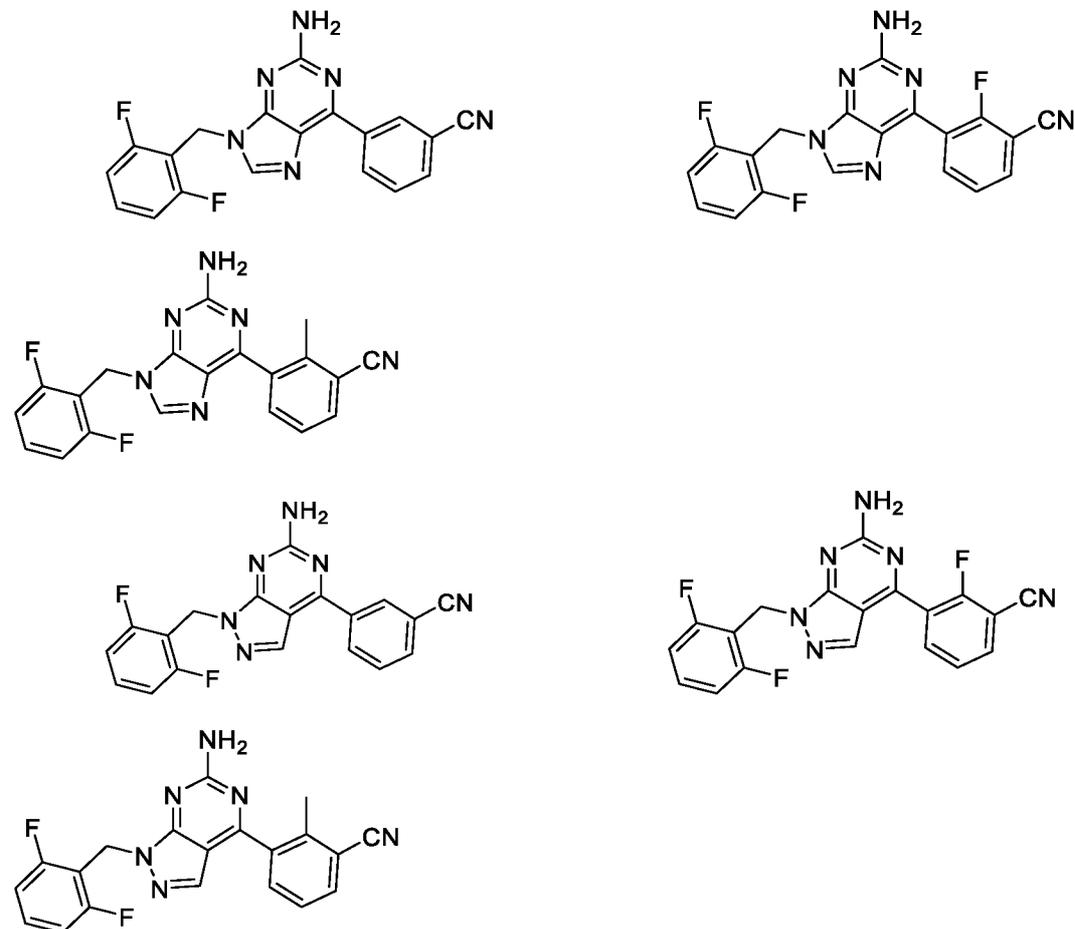
Пункт 34. Соединение согласно пункту 32, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой H.

Пункт 35. Соединение согласно любому из пунктов 30-34, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

Пункт 36. Соединение согласно пункту 35, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

Пункт 37. Соединение согласно пункту 35 или 36, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

Пункт 38. Соединение согласно пункту 35, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



и

Пункт 39. Соединение согласно любому из пунктов 1-38, характеризующееся тем, что каждый R^{10} или $R^1 - R^4$ независимо выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного амина, галогена и гидроксила.

Пункт 40. Соединение согласно пункту 39, характеризующееся тем, что каждый R^{10} или $R^1 - R^4$ независимо выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила и галогена.

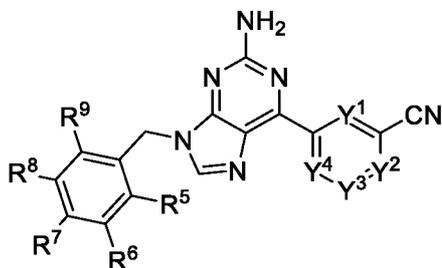
Пункт 41. Соединение согласно любому из пунктов 6-40, характеризующееся тем, что R^1 представляет собой H.

Пункт 42. Соединение согласно любому из пунктов 6-40, характеризующееся тем, что R^1 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила и галогена.

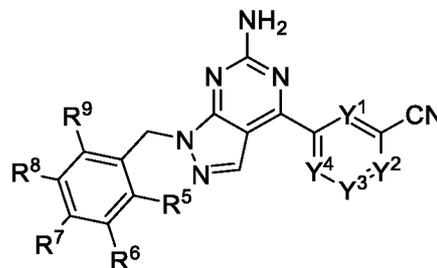
Пункт 43. Соединение согласно пункту 42, характеризующееся тем, что R^1 представляет собой F, CH_3 или CF_3 .

Пункт 44. Соединение согласно любому из пунктов 6-43, характеризующееся тем, что каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H.

Пункт 45. Соединение согласно пункту 1 или 2, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIIa) или (VIIb):



(VIIa)



(VIIb),

где:

$R^5 - R^9$ и каждый R^{10} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амида, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола.

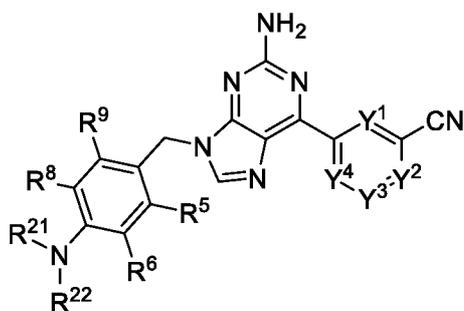
Пункт 46. Соединение согласно пункту 45, характеризующееся тем, что один из $Y^1 - Y^4$ представляет собой N.

Пункт 47. Соединение согласно пункту 46, характеризующееся тем, что $R^5 - R^9$ и каждый R^{10} независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, $(C_1-$

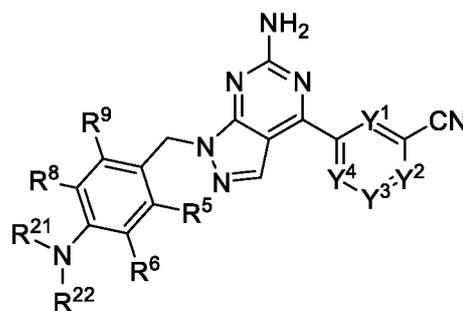
C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, -NH₂, замещенного amino, галогена и гидроксила.

Пункт 48. Соединение согласно пункту 47, характеризующееся тем, что R⁵ – R⁹ и каждый R¹⁰ независимо выбраны из H, NH₂, F, CH₃ и CF₃.

Пункт 49. Соединение согласно пункту 46, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIIIa) или (VIIIb):



(VIIIa)



(VIIIb),

где:

R²¹ и R²² независимо выбраны из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, SO₂R³⁰ и COR³⁰, причем R³⁰ представляет собой (C₁-C₈)алкил или замещенный (C₁-C₈)алкил.

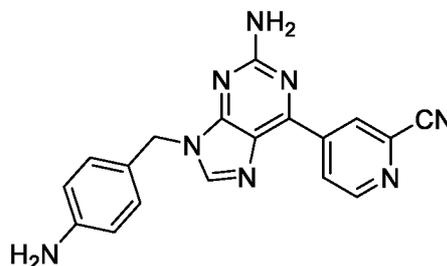
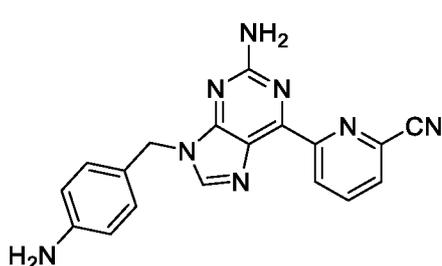
Пункт 50. Соединение согласно пункту 49, характеризующееся тем, что каждый R²¹ и R²² представляет собой H.

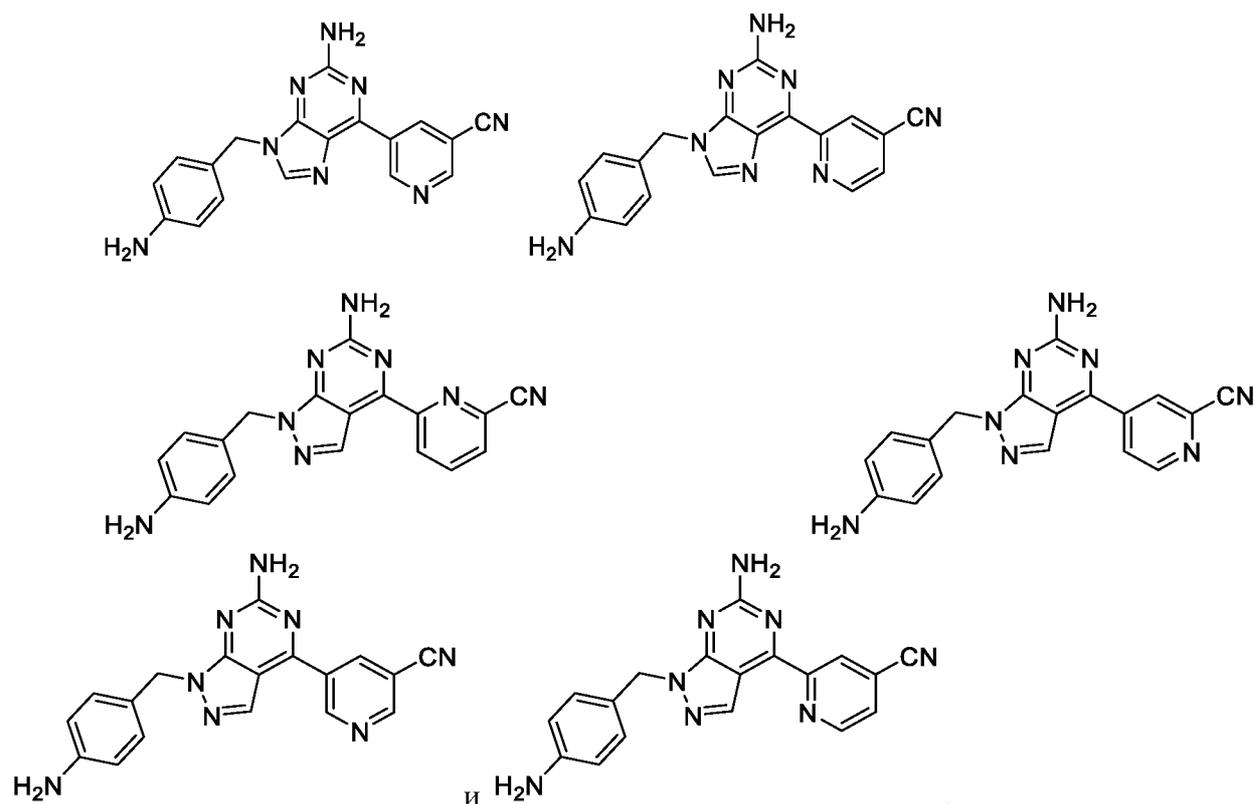
Пункт 51. Соединение согласно пункту 49 или 50, характеризующееся тем, что R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 52. Соединение согласно пункту 51, характеризующееся тем, что R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, F, CH₃ и CF₃.

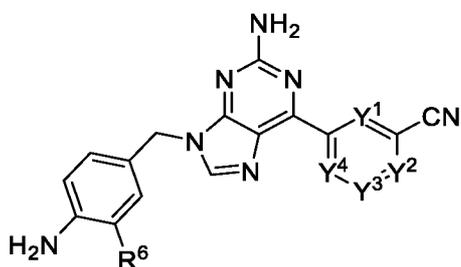
Пункт 53. Соединение согласно пункту 52, характеризующееся тем, что каждый R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ представляет собой H.

Пункт 54. Соединение согласно пункту 53, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:

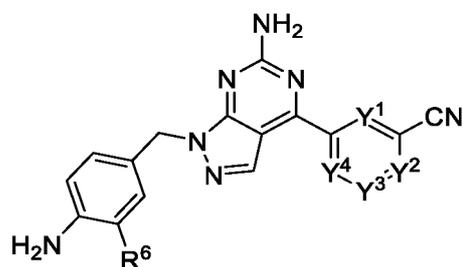




Пункт 55. Соединение согласно пункту 49, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IXa) или (IXb):



(IXa)



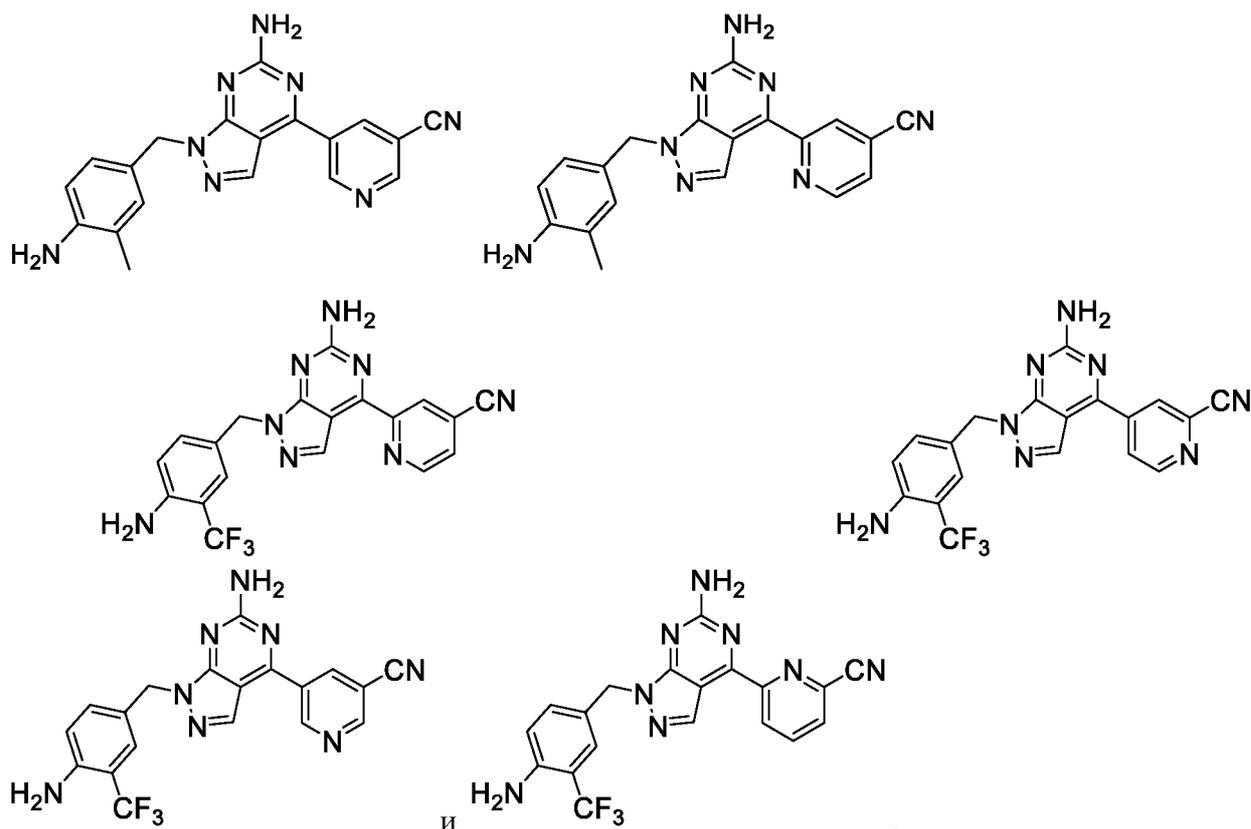
(IXb).

Пункт 56. Соединение согласно пункту 55, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

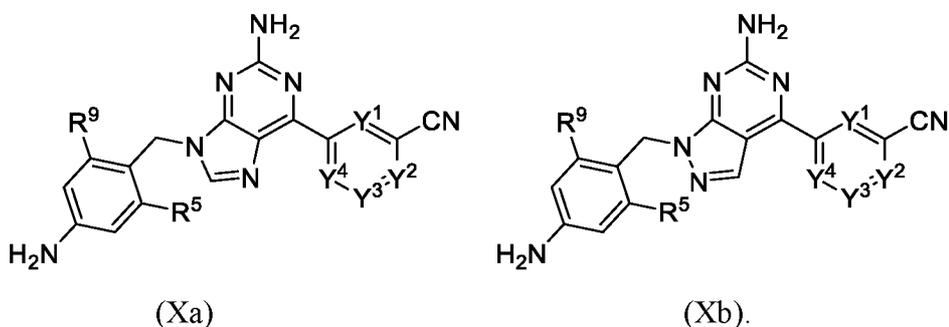
Пункт 57. Соединение согласно пункту 56, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

Пункт 58. Соединение согласно пункту 57, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

Пункт 59. Соединение согласно пункту 58, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



Пункт 60. Соединение согласно пункту 49, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Xa) или (Xb):



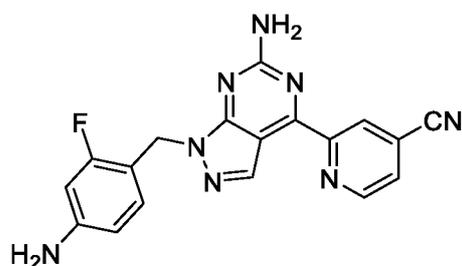
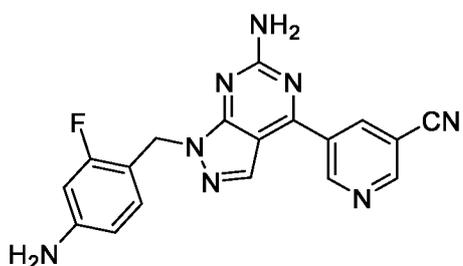
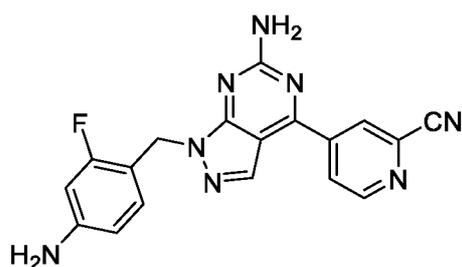
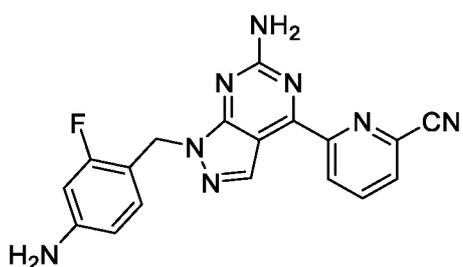
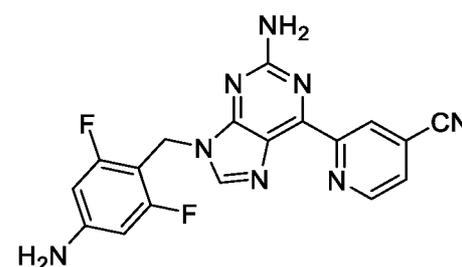
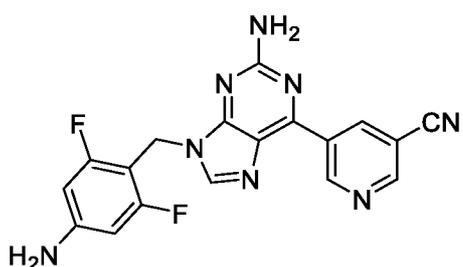
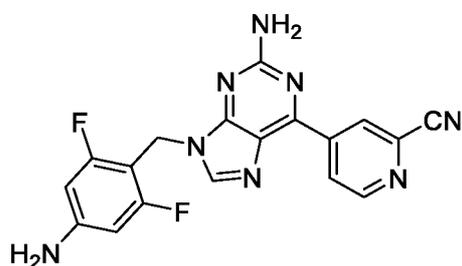
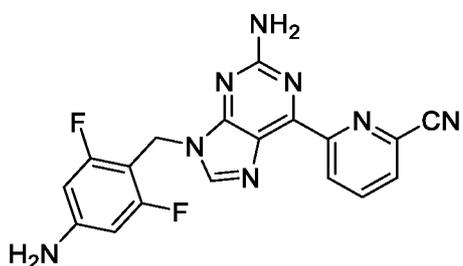
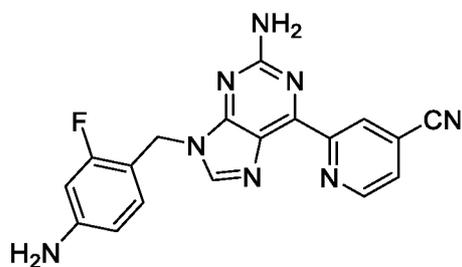
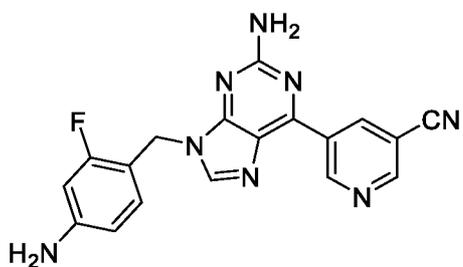
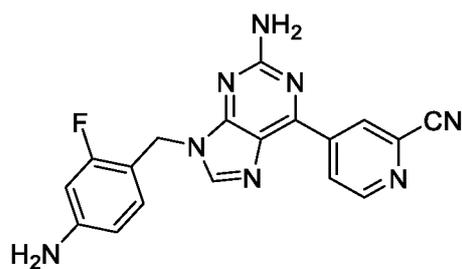
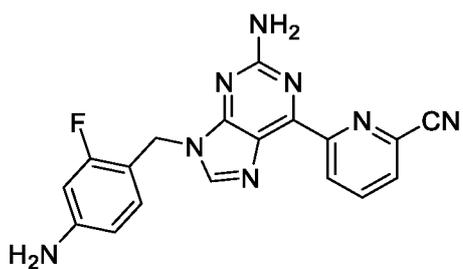
Пункт 61. Соединение согласно пункту 60, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

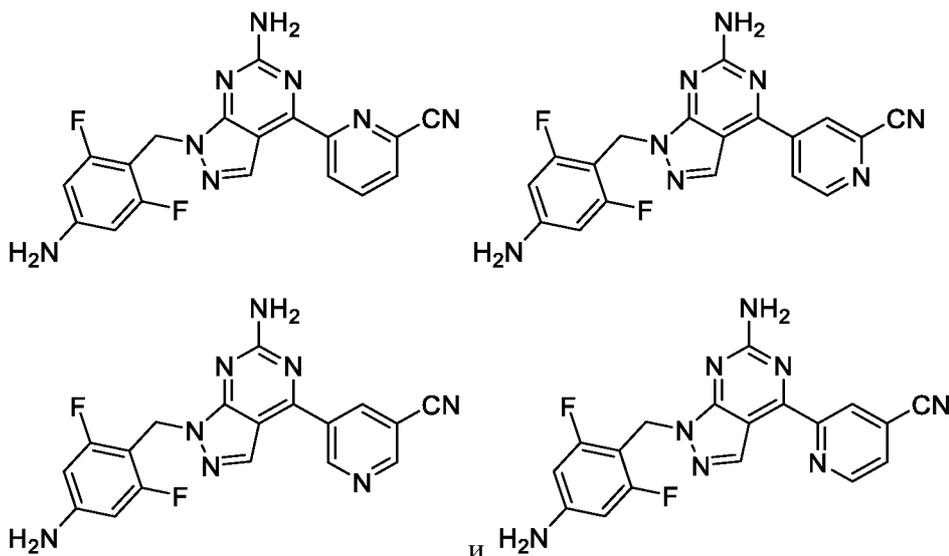
Пункт 62. Соединение согласно пункту 61, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

Пункт 63. Соединение согласно пункту 62, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

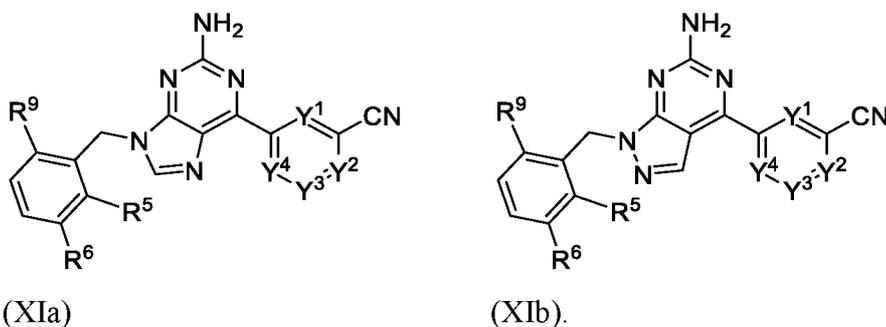
Пункт 64. Соединение согласно пункту 62 или 63, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

Пункт 65. Соединение согласно пункту 62, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





Пункт 66. Соединение согласно пункту 46, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XIa) или (XIb):



Пункт 67. Соединение согласно пункту 66, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

Пункт 68. Соединение согласно пункту 66 или 67, характеризующееся тем, что R^6 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

Пункт 69. Соединение согласно пункту 68, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

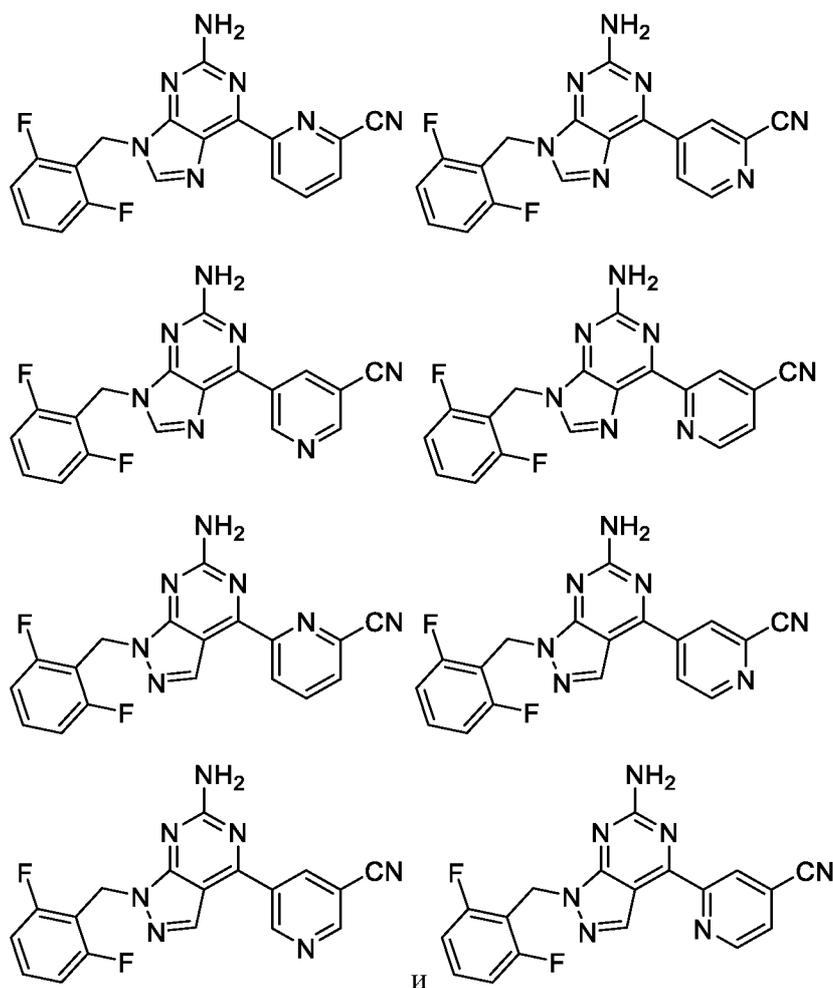
Пункт 70. Соединение согласно пункту 68, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой H.

Пункт 71. Соединение согласно любому из пунктов 66-70, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

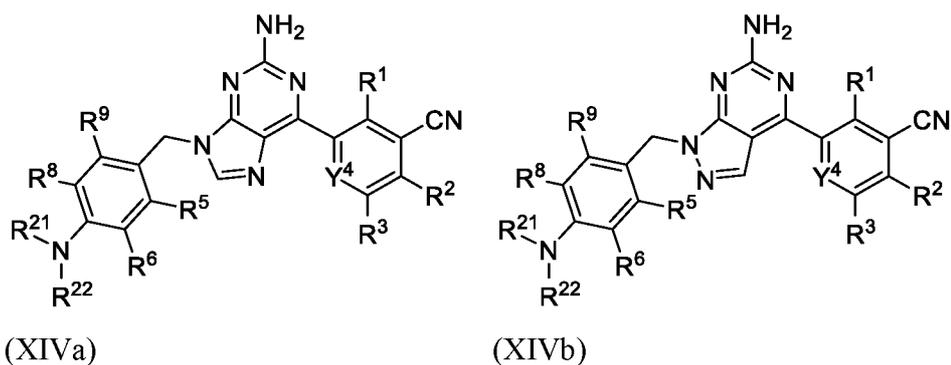
Пункт 72. Соединение согласно пункту 71, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

Пункт 73. Соединение согласно пункту 71 или 72, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

Пункт 74. Соединение согласно пункту 71, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



Пункт 75. Соединение согласно пункту 45, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XIVa) или (XIVb):



где:

Y^4 представляет собой CR^4 или N;

$R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$,

-SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонида и тиола; и

R²¹ и R²² независимо выбраны из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, SO₂R³⁰ и COR³⁰, причем R³⁰ представляет собой (C₁-C₈)алкил и замещенный (C₁-C₈)алкил.

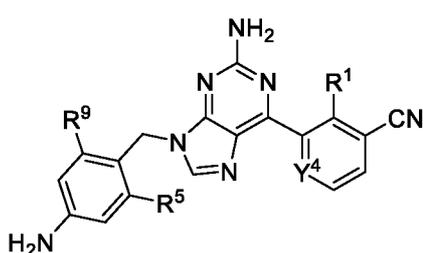
Пункт 76. Соединение согласно пункту 75, характеризующееся тем, что R⁵, R⁶, R⁸ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 77. Соединение согласно пункту 75 или 76, характеризующееся тем, что каждый R²¹ и R²² представляет собой H.

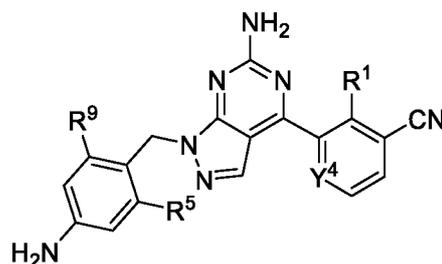
Пункт 78. Соединение согласно любому из пунктов 75-77, характеризующееся тем, что: каждый R² – R⁴ представляет собой H; и R¹ выбран из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 79. Соединение согласно пункту 78, характеризующееся тем, что R¹ выбран из H, F, CH₃ и CF₃.

Пункт 80. Соединение согласно пункту 75, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XVa) или (XVb):



(XVa)



(XVb).

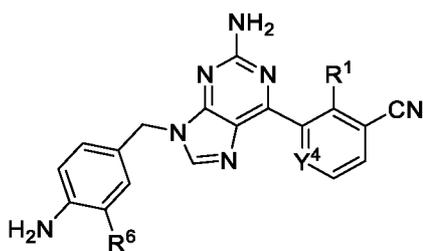
Пункт 81. Соединение согласно пункту 80, характеризующееся тем, что R⁵ и R⁹ независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 82. Соединение согласно пункту 81, характеризующееся тем, что R⁵ и R⁹ независимо выбраны из H и галогена.

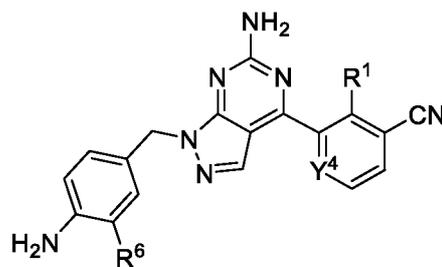
Пункт 83. Соединение согласно пункту 82, характеризующееся тем, что R⁵ представляет собой F.

Пункт 84. Соединение согласно пункту 82 или 83, характеризующееся тем, что R⁹ представляет собой F.

Пункт 85. Соединение согласно пункту 75, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XVIa) или (XVIb):



(XVIa)



(XVIb).

Пункт 86. Соединение согласно пункту 85, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

Пункт 87. Соединение согласно пункту 86, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

Пункт 88. Соединение согласно пункту 87, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

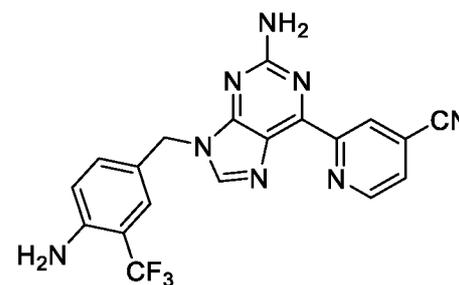
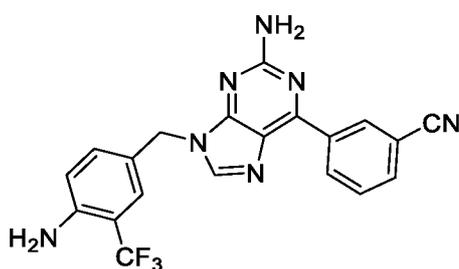
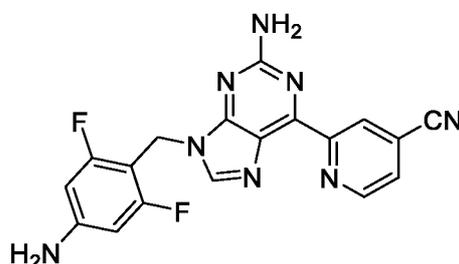
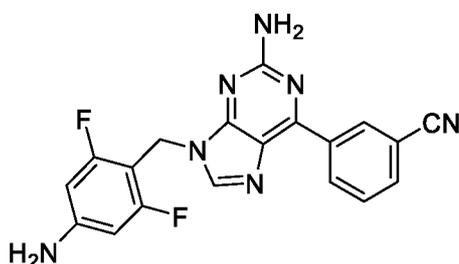
Пункт 89. Соединение согласно любому из пунктов 80-88, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

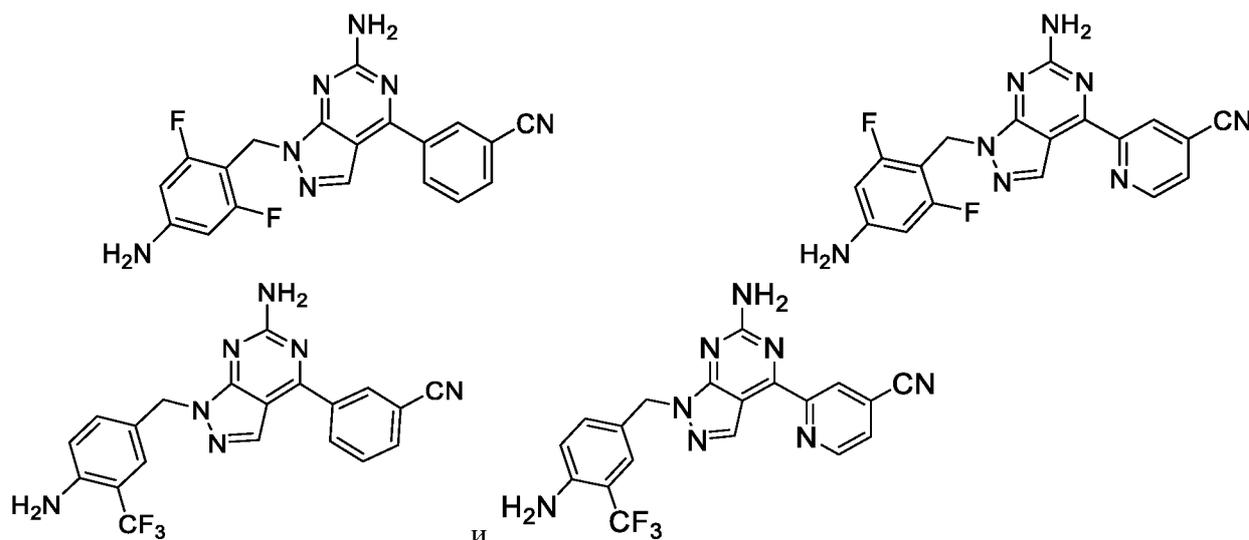
Пункт 90. Соединение согласно пункту 89, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

Пункт 91. Соединение согласно любому из пунктов 75-90, характеризующееся тем, что Y^4 представляет собой CH.

Пункт 92. Соединение согласно любому из пунктов 75-90, характеризующееся тем, что Y^4 представляет собой N.

Пункт 93. Соединение согласно пункту 75, 80 или 85, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





Пункт 94. Соединение согласно пункту 1, характеризующееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение, приведенное в таблице 1, или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

Пункт 95. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из пунктов 1-94 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Пункт 96. Соединение для применения в ингибировании или антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, где соединение представляет собой соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль согласно любому из пунктов 1-94.

Пункт 97. Фармацевтическая композиция для применения в ингибировании или антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция определена согласно пункту 95.

Пункт 98. Способ ингибирования аденозинового рецептора A2A и/или A1, включающий: приведение образца, содержащего аденозиновый рецептор A2A и/или A1, в контакт с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-94 с обеспечением ингибирования аденозинового рецептора A2A и/или A1.

Пункт 99. Способ согласно пункту 98, отличающийся тем, что указанный образец присутствует *in vitro*.

Пункт 100. Способ антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, включающий: приведение клетки, содержащей аденозиновый рецептор A2A и/или A1, в

контакт с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-94 с обеспечением антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1.

Пункт 101. Способ согласно пункту 100, отличающийся тем, что указанная клетка содержится в клеточном образце *in vitro*.

Пункт 102. Способ согласно пункту 100, отличающийся тем, что указанная клетка содержится в биологической системе *in vivo*.

Пункт 103. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, страдающему от рака, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-94.

Пункт 104. Способ согласно пункту 103, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидную раковую опухоль.

Пункт 105. Способ согласно пункту 103, отличающийся тем, что указанный рак выбран из рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, спленомы, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, почечноклеточной карциномы, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака головного мозга, рака печени, лейкоза, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, саркомы Юинга, остеосаркомы, колоректального новообразования, холангиокарциномы, хориокарциномы, рака полости рта, нейробластомы, рака кожи, рака яичка, стромальной опухоли, опухоли из зародышевых клеток и рака щитовидной железы.

Пункт 106. Способ согласно пункту 105, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак печени, который представляет собой печеночноклеточную карциному (ПКК).

Пункт 107. Способ согласно пункту 105, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак легкого, который представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

Пункт 108. Способ согласно любому из пунктов 103-107, дополнительно включающий совместное введение субъекту дополнительного активного агента.

Пункт 109. Способ согласно пункту 108, отличающийся тем, что указанный дополнительный активный агент выбран из антиангиогенного агента, противовоспалительного агента, ингибитора иммунных контрольных точек, ингибитора PARP, химиотерапевтического агента и иммунного противоракового агента.

Пункт 110. Способ согласно пункту 109, отличающийся тем, что указанный дополнительный активный агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных

точек, выбранный из ингибитора CTLA-4, ингибиторов PD-1 и ингибитора PD-L1.

Пункт 111. Способ согласно пункту 110, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело или фрагмент антитела.

Пункт 112. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение субъекту, страдающему от воспалительного заболевания, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-94.

Пункт 113. Способ согласно пункту 112, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание.

Пункт 114. Способ согласно пункту 112, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание.

Пункт 115. Способ лечения заболевания центральной нервной системы, включающий введение субъекту, страдающему от или подверженному риску заболевания центральной нервной системы, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли согласно любому из пунктов 1-94.

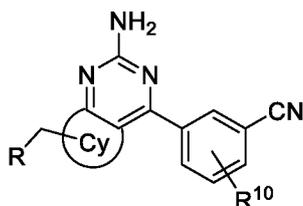
Пункт 116. Способ согласно пункту 115, отличающийся тем, что указанное заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Гентингтона, депрессии, шизофрении и эпилепсии.

Пункт 117. Способ согласно пункту 116, отличающийся тем, что указанное заболевание центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона.

Пункт 118. Соединение или фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания, выбранного из рака, воспалительного заболевания и заболевания центральной нервной системы, где указанное соединение определено согласно любому из пунктов 1-94, и указанная фармацевтическая композиция определена согласно пункту 95.

Пункт 119. Применение соединения согласно любому из пунктов 1-94 или фармацевтической композиции согласно пункту 95 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из рака, воспалительного заболевания и заболевания центральной нервной системы.

Пункт 120. Соединение формулы:



или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль,
где:

Cy представляет собой конденсированное пятичленное гетероциклическое кольцо (например, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо), которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы,

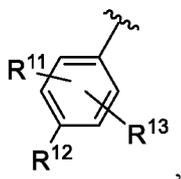
R представляет собой фенильную группу, замещенную R¹¹, R¹² и/или R¹³,

каждый R¹¹, R¹² и/или R¹³ независимо представляет собой галоген, гидроксильную группу, тиольную группу, карбонильную группу, амидную группу, нитрогруппу, аминогруппу, замещенную или незамещенную (C₁-C₅)алкильную группу, замещенную или незамещенную (C₂-C₅)алкенильную группу, замещенную или незамещенную (C₂-C₅)алкинильную группу, замещенную или незамещенную (C₁-C₃)галогеналкильную группу и замещенную или незамещенную (C₁-C₃)аминоалкильную группу или замещенную или незамещенную (C₁-C₅)алкоксигруппу, и

R¹⁰ представляет собой одну или более групп, независимо выбранных из водорода, галогена, гидроксильной группы, тиольной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкенильной группы, замещенной или незамещенной (C₂-C₅)алкинильной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₃)галогеналкильной группы, замещенной или незамещенной (C₁-C₅)алкоксигруппы или циано.

Пункт 121. Соединение согласно пункту 120 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что: Cy содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, и образует пятичленное гетероарильное кольцо, конденсированное с атомами в пиримидиновом кольце, и R представляет собой фенильную группу, замещенную R¹¹, R¹² и/или R¹³, каждый из которых независимо выбран из водорода, галогена, аминогруппы, гидроксильной группы, тиольной группы, (C₁-C₅)алкильной группы, (C₂-C₅)алкенильной группы, (C₂-C₅)алкинильной группы, (C₁-C₃)галогеналкильной группы, (C₁-C₃)аминоалкильной группы или (C₁-C₅)алкоксигруппы, и каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, галогена, гидроксильной группы, тиольной группы, (C₁-C₅)алкильной группы, (C₂-C₅)алкенильной группы, (C₂-C₅)алкинильной группы, (C₁-C₃)галогеналкильной группы, (C₁-C₅)алкоксигруппы и циано.

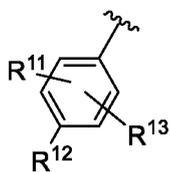
Пункт 122. Соединение согласно пункту 120 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что: Су содержит по меньшей мере один атом азота и образует пятичленное гетероарильное кольцо, конденсированное с атомами пиримидинового кольца, R имеет структуру



и связан с атомом азота в кольце Су, и каждый R¹¹, R¹² и/или R¹³ независимо выбран из водорода, галогена, аминогруппы, (C₁-C₅)алкильной группы, (C₂-C₅)алкенильной группы, (C₂-C₅)алкинильной группы, (C₁-C₃)галогеналкильной группы, (C₁-C₃)аминоалкильной группы или (C₁-C₅)алкоксигруппы, и каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, галогена, гидроксильной группы, тиольной группы, (C₁-C₅)алкильной группы, (C₂-C₅)алкенильной группы, (C₂-C₅)алкинильной группы, (C₁-C₃)галогеналкильной группы, (C₁-C₅)алкоксигруппы и циано.

Пункт 123. Соединение согласно пункту 120 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что:

Су содержит по меньшей мере один атом азота и образует пятичленное гетероарильное кольцо с атомами пиримидинового кольца, R представляет собой



, и связан с атомом азота в кольце Су,

каждый R¹¹ и R¹³ независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₅)алкильную группу, (C₂-C₅)алкенильную группу, (C₂-C₅)алкинильную группу, (C₁-C₃)галогеналкильную группу или (C₁-C₅)алкоксигруппу, R¹² представляет собой водород или аминогруппу, и каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, галогена, (C₁-C₅)алкильной группы, (C₂-C₅)алкенильной группы, (C₂-C₅)алкинильной группы, (C₁-C₃)галогеналкильной группы, (C₁-C₅)алкоксигруппы и циано.

Пункт 124. Соединение согласно пункту 123 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что: каждый R¹¹ и R¹³ независимо представляет собой водород, галоген, (C₁-C₅)алкильную группу, (C₂-C₅)алкенильную группу, (C₂-C₅)алкинильную группу, (C₁-C₃)галогеналкильную группу или (C₁-C₅)алкоксигруппу, R¹² представляет собой водород или аминогруппу, и R¹⁰ представляет собой водород, галоген, (C₁-C₅)алкильную группу, (C₂-C₅)алкенильную группу, (C₂-C₅)алкинильную группу, (C₁-C₃)галогеналкильную группу или (C₁-

C₅)алкоксигруппу или циано.

Пункт 125. Соединение согласно пункту 124 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что: каждый R¹¹ и R¹³ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу или C₁-C₃ галогеналкильную группу, R¹² представляет собой водород или аминогруппу, и R¹⁰ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу или цианогруппу.

Пункт 126. Соединение согласно пункту 120 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что:

Su образует пиразолопиримидин или пурин с пиримидиновыми цепями, объединенными с Су,

R представляет собой и  и объединен с атомами азота в Су,

каждый R¹¹ и R¹³ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу, C₂-C₅ алкенильную группу, C₂-C₅ алкинильную группу, C₁-C₃ галогеналкильную группу или C₁-C₅ алкоксигруппу, R₂ представляет собой водород или аминогруппу, и

R¹⁰ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу, C₂-C₅ алкенильную группу, C₂-C₅ алкинильную группу, C₁-C₃ галогеналкильную группу, C₁-C₅ алкоксигруппу или цианогруппу.

Пункт 127. Соединение согласно пункту 126 или его сольват, трехмерный изомер или фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что:

каждый R¹¹ и R¹³ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу, C₂-C₅ алкенильную группу, C₂-C₅ алкинильную группу, C₁-C₃ галогеналкильную группу или C₁-C₅ алкоксигруппу, R₂ представляет собой водород или аминогруппу, и

R¹⁰ представляет собой водород, галоген, C₁-C₅ алкильную группу, C₂-C₅ алкенил, C₂-C₅ алкинил, C₁-C₃ галогеналкильную группу, C₁-C₅ алкокси или циано.

Пункт 128. Соединение согласно пункту 120 или его сольват, трехмерный изомер или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила;

3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила;

3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила;

3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-бензонитрила;

3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;

3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9Н-пурин-6-ил)-бензонитрила;
 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила;
 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила;
 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила; и
 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9Н-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила.

Пункт 129. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения рака, содержащая эффективное количество соединения согласно любому из пунктов 119-127 или его сольвата, трехмерного изомера или фармацевтически приемлемой соли.

Пункт 130. Фармацевтическая композиция согласно пункту 129, отличающаяся тем, что указанная композиция обладает антагонистическим действием в отношении аденозинового рецептора A2A.

Пункт 131. Фармацевтическая композиция согласно пункту 129, отличающаяся тем, что указанный рак представляет собой рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичника, спленому, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, почечноклеточную карциному, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак печени, лейкоз, лимфому, меланому, множественную миелому, саркому Юинга, остеосаркому, колоректальное новообразование, холангиокарциному, хориокарциному, рак полости рта, нейробластому, рак кожи, рак яичка, стромальную опухоль, опухоль из зародышевых клеток или рак щитовидной железы.

Пункт 132. Фармацевтическая композиция согласно пункту 129, отличающаяся тем, что указанную композицию вводят одновременно, отдельно или последовательно с другим противораковым лекарственным средством.

Пункт 133. Фармацевтическая композиция согласно пункту 129, отличающаяся тем, что указанная композиция получена в фармацевтически приемлемой форме, которая представляет собой таблетку, пилюлю, порошок, капсулу, сироп, эмульсию или микроэмульсию.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения и не

должны толковаться как ограничивающие каким-либо образом объем предложенной технологии. Любые способы, которые являются функциональными эквивалентами, включены в объем настоящего изобретения. Разные модификации настоящего изобретения, помимо тех, что описаны в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Указанные модификации включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Если не утверждается иное, все температуры указаны в градусах Цельсия. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых числовых величин (например, количеств, температуры и т.д.), но необходимо учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

Если сокращение не определено, оно имеет общепринятое значение.

Общие способы синтеза

Получение конечных соединений подтверждали в анализе высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС), была определена чистота >90% по массе. Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали в CDCl_3 (остаточный внутренний стандарт $\text{CHCl}_3 = \delta 7,26$), диметилсульфоксиде (DMSO)- d_6 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H} = \delta 2,50$), метаноле- d_4 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_2\text{HOD} = \delta 3,30$) или ацетоне- d_6 (остаточный внутренний стандарт $\text{CD}_3\text{COCD}_2\text{H} = \delta 2,05$). Приведенные химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (ppm), и константы спин-спинового взаимодействия (J) указаны в Герцах (Гц). Спиновая мультиплетность указана как s = синглет, ушир.s = уширенный синглет, ушир.m = уширенный мультиплет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, p = пентуплет, dd = дублет дублетов, ddd = дублет дублетов дублетов, dt = дублет триплетов, td = триплет дублетов, tt = триплет триплетов, и m = мультиплет.

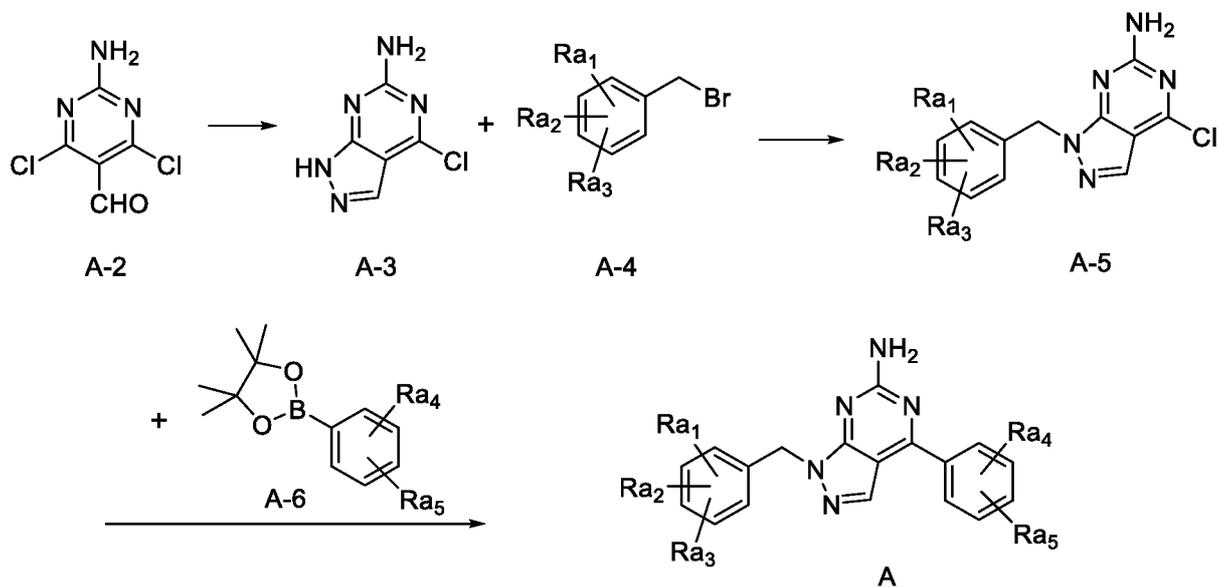
Анализ ВЭЖХ-МС проводили с градиентным элюированием. Жидкостную хроматографию среднего давления (ЖХСД) проводили на колонках с силикагелем как в режиме нормальной фазы, так и в режиме обращенной фазы.

Пример 1. Получение соединений

Соединения согласно настоящему изобретению получали, адаптируя хорошо известные химические превращения в соответствии со способом, проиллюстрированным ниже на схеме 1 или 2. Синтез нескольких предложенных соединений, приведенных в таблице 1, описан ниже в примерах от 1.1 до 1.69. Несколько других соединений, приведенных в таблице 1, получали, адаптируя способы, описанные в настоящем

документе, и оценивали согласно биологическим исследованиям, описанным в примерах 2-4.

Общая схема 1

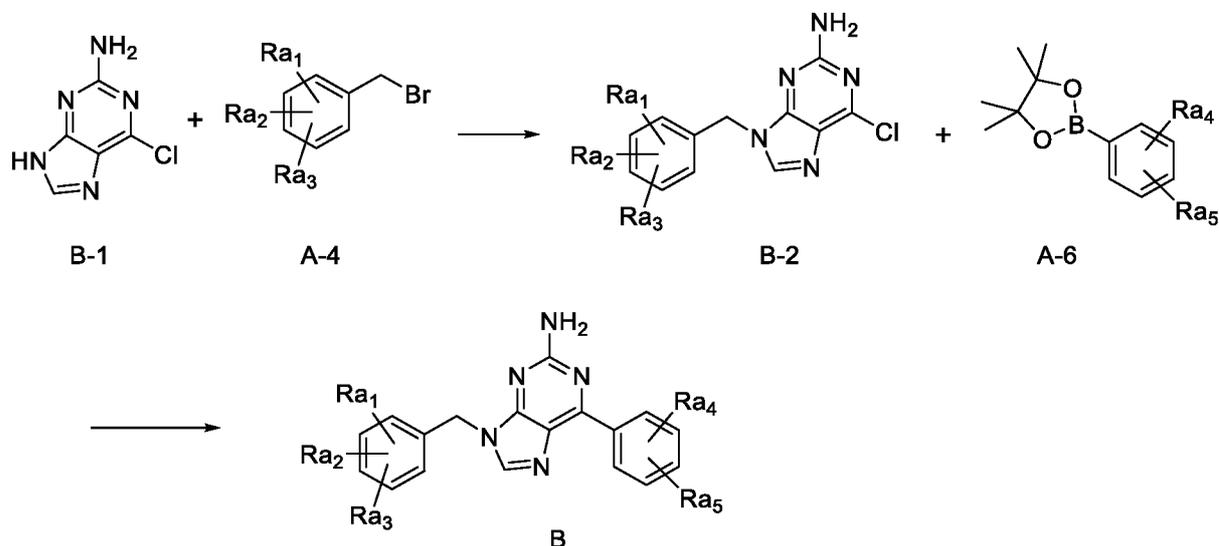


Примеры способов синтеза, изображенных на схеме 1, подробно описаны ниже.

Если более подробно описать вышеупомянутую схему 1, то соединение, указанное на указанной выше схеме 1, может быть получено в последовательности способов, которая включает первую стадию, на которой растворяют соединение A-2 в растворителе, состоящем из тетрагидрофурана и H₂O, и на которой получают соединение A-3 согласно схеме путем обработки раствора моногидратом гидразина по цепной реакции в течение 24 часов при 25°C-60°C, вторую стадию, на которой растворяют соединение A-3 в растворителе *N,N*-диметилформамиде, а затем обрабатывают раствор по реакции нуклеофильного замещения соединением A-4 согласно схеме в течение 24 часов при 25°C-60°C в условиях, при которых обеспечен карбонат калия или карбонат цезия, с получением соединения A-5 согласно схеме; и третью стадию, на которой растворяют соединение A-5 в 1,4-диоксане и дистиллированной воде, и на которой обрабатывают раствор по реакции сочетания по Сузуки соединением A-6 согласно схеме в течение периода от двух часов до 24 часов при 100°C-115°C с получением соединения A в условиях, при которых обеспечены 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил и его производное, и тетракис(трифенилфосфин)палладий и карбонат натрия, или на которой обрабатывают раствор по реакции сочетания по Сузуки в тех же условиях, и на которой растворяют раствор в растворителе этаноле, и на которой обрабатывают раствор по реакции восстановления в условиях с использованием дигидрата

хлорида олова (II) и кислоты. В данном случае R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} на вышеупомянутой схеме 1 могут соответствовать заместителям для формулы, описанной в настоящем документе, например, $R^1 - R^9$ на формуле (IIb) и цианогруппе.

Общая схема 2

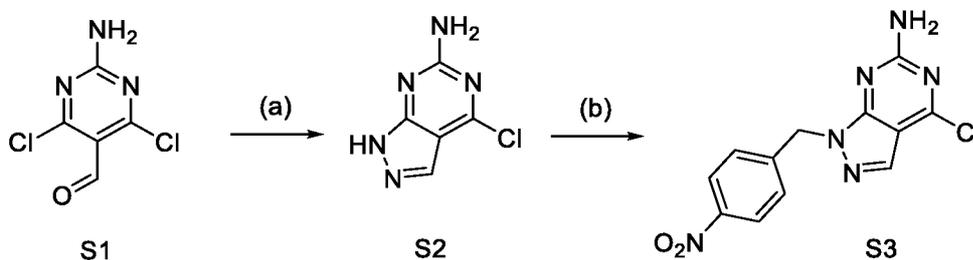


Примеры способов синтеза, изображенные на схеме 2, подробно описаны ниже.

Соединения согласно приведенной выше схеме, могут быть получены в последовательности способов, которая включает первую стадию, на которой растворяют соединение B-1 в растворителе *N,N*-диметилформамиде и на которой получают соединение B-2 путем обработки раствора по реакции нуклеофильного замещения соединением A-4 согласно схеме в течение 24 часов при 25°C-60°C в условиях, при которых обеспечен карбонат калия или карбонат цезия, и вторую стадию, на которой растворяют соединение B-2 в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и дистиллированной воды, и на которой обрабатывают раствор по реакции сочетания по Сузуки соединением A-6 согласно схеме в течение периода от двух часов до 24 часов при 100°C-115°C с получением соединения B в условиях, при которых обеспечены 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил и его производное, тетраakis(трифенилфосфин)палладий и карбонат натрия, или на которой обрабатывают раствор по реакции сочетания по Сузуки в тех же условиях, и на которой растворяют раствор в растворителе этаноле, и на которой обрабатывают раствор по реакции восстановления в условиях с использованием дигидрата хлорида олова (II) и кислоты. В данном случае R_{a1} , R_{a2} , R_{a3} , R_{a4} и R_{a5} на вышеупомянутой схеме 2 могут соответствовать заместителям для формулы, описанной в настоящем документе, например, $R^1 - R^9$ на формуле (IIa) и цианогруппам.

Пример 1.1. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 201)

1.1.1. Получение 4-хлор-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина



Реагенты и условия: (а) гидразин, ТЭА, ТГФ:Н₂О (3:1), к.т. –50°С, 3 ч, колич.; (b) 4-нитробензилбромид, К₂СО₃, ДМФА, 0°С – к.т., 12 ч, 58%.

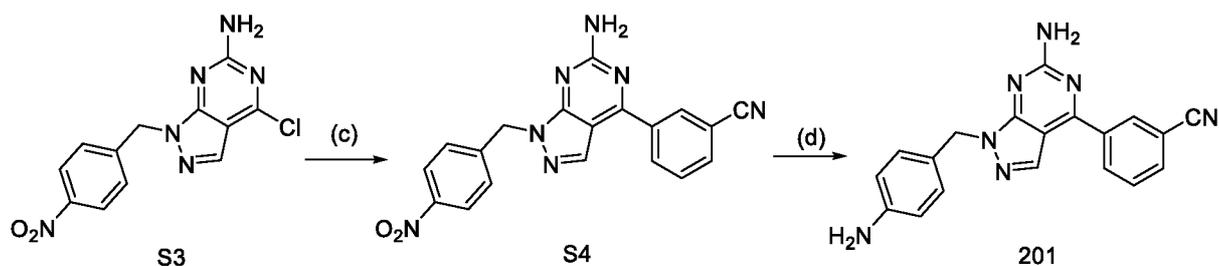
Стадия 1. Получение 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина

Растворили 2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (S1, 4 г, 20,83 ммоль) в растворителе, состоящем из тетрагидрофурана (ТГФ) и Н₂О, и в полученную смесь добавляли моногидрат гидразина (0,78 мл, 24,99 ммоль) и триэтиламин (ТЭА, 3,51 мл, 24,99 ммоль). Затем грели вышеупомянутую реакционную смесь при 50°С, перемешивали в течение 3 часов и концентрировали. Затем очищали вышеупомянутый концентрат и перегоняли с дистиллированной водой с получением промежуточного соединения (S2, 3,45 г, 100%). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,14 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 4-хлор-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина

Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S2, 3,0 г, 18,12 ммоль), в диметилформамиде (ДМФА) и в полученную смесь добавляли 4-нитробензилбромид (3,92 г, 18,12 ммоль) и карбонат калия (К₂СО₃, 3,75 г, 27,18 ммоль). Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь этилацетатом (ЭА) и очищали дистиллированной водой. Затем сушили смесь сульфатом магния, после чего фильтровали и концентрировали. Затем очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (S3, 3,2 г, 58%). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,19 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 4H), 5,56 (s, 2H).

1.1.2. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 201).



Реагенты и условия: (c) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, диоксан:H₂O (8:1), к.т. – 105°C, 12 ч, 70%; (d) SnCl₂·2H₂O, конц. HCl, EtOH, к.т. – 50°C, 3 ч, 45%.

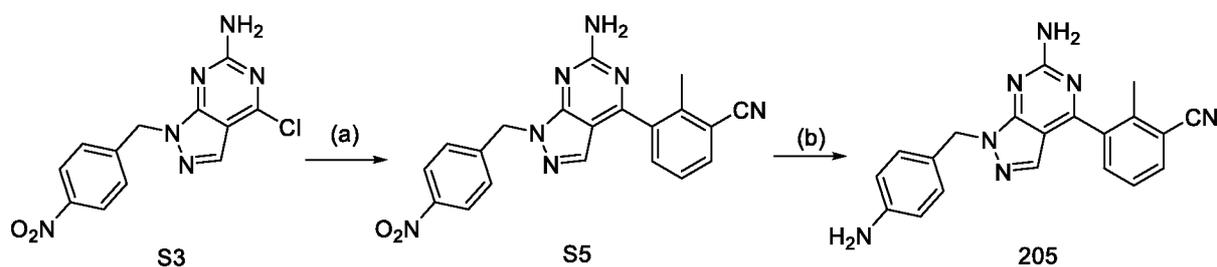
Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)бензонитрила

Растворили соединение согласно вышеупомянутому примеру 1-1 (S3, 1,0 г, 3,28 ммоль) в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H₂O, и в полученную смесь добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (1,12 г, 4,92 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ((Pd(PPh₃)₄, 758 мг, 0,65 ммоль) и карбонат натрия (Na₂CO₃, 695 мг, 6,56 ммоль). После этого перемешивали вышеупомянутую реакционную смесь в течение 12 часов при 105°C в герметичной пробирке, а затем разбавляли дихлорметаном (ДХМ), после чего очищали дистиллированной водой. Затем сушили смесь сульфатом магния, после чего фильтровали и концентрировали и очищали вышеупомянутый концентрат смесью этилацетат/гексан (ЭА/гекс.) с получением промежуточного соединения (S4, 852 мг, 70%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,54 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,15 (s, 2H), 5,62 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)бензонитрила

Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S4, 400 мг, 1,07 ммоль), в этаноле (EtOH), а затем в смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 730 мг, 3,23 ммоль) и конц. HCl (водн.) (1,8 мл, 21,54 ммоль). После этого перемешивали вышеупомянутую реакционную смесь в течение 3 часов при 50°C, а затем разбавляли дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой. Затем сушили смесь сульфатом магния, после чего сушили, фильтровали и концентрировали. Затем очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (201, 161 мг, 45%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 8,50 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,47 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,04 (s, 2H).

Пример 1.2. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила (соединение 205)



Реагенты и условия: (а) 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, диоксан:Н₂О (8:1), к.т. – 105°С, 12 ч, 81%; (b) SnCl₂·2Н₂О, конц. НСl, EtOH, к.т. – 50°С, 3 ч, 74%.

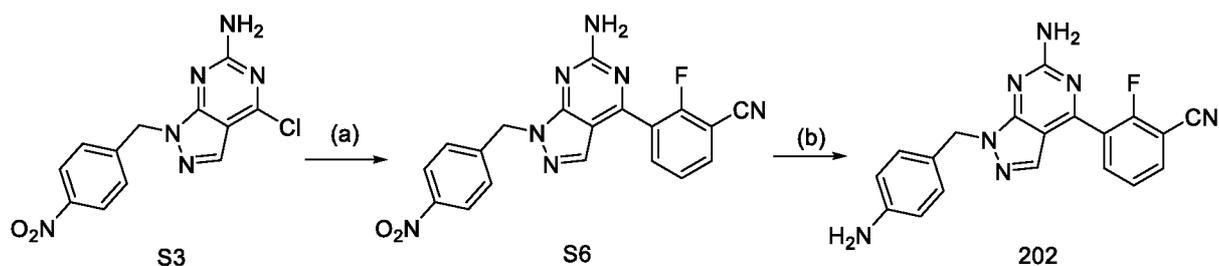
Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила

На стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1.2 проводили такой же способ, что и на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1.2, за исключением использования 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (120 мг, 0,49 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1,12 г, 4,92 ммоль), с получением промежуточного соединения (S5, 103 мг, 81%). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,21 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,13 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилбензонитрила

На стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1.2, за исключением изменения количества дигидрата хлорида олова (II) (SnCl₂·2Н₂О, 180 мг, 0,80 ммоль) и конц. НСl (водн.) (0,45 мл, 5,34 ммоль) проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1.2, с использованием промежуточного соединения, полученного на вышеупомянутой стадии 1 (S5, 103 мг, 0,26 ммоль), с получением целевого соединения (205, 71 мг, 74%). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Пример 1.3. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 202)



Реагенты и условия: (а) 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , диоксан: H_2O (8:1), к.т. – 105°C , 12 ч, 90%; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, конц. HCl , EtOH , к.т. – 50°C , 3 ч, 92%.

Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)-2-фторбензонитрила

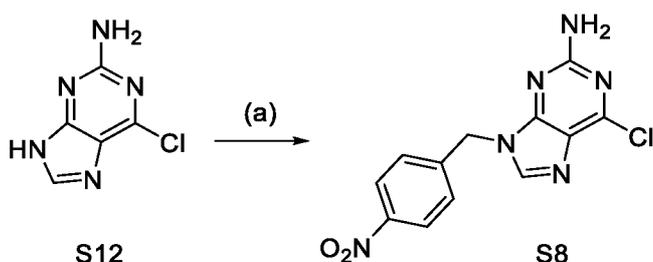
Проводили такой же способ, что и на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1.2, за исключением использования 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1,21 г, 4,92 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1,12 г, 4,92 ммоль) на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1.2 и изменения количества тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 758 мг, 0,65 ммоль) и количества карбоната натрия (Na_2CO_3 , 695 мг, 6,56 ммоль), с получением промежуточного соединения (S6, 1,15 г, 90%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,22-8,15 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,60 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)-2-фторбензонитрила

Проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1.2, с использованием промежуточного соединения, полученного на вышеупомянутой стадии 1 (S6, 144 мг, 0,37 ммоль), за исключением изменения количества дигидрата хлорида олова (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 250 мг, 1,11 моль), конц. HCl (водн.) (0,62 мл, 7,40 ммоль) на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1.2, с получением целевого соединения (202, 131 мг, 92%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,14 (t, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,04 (s, 2H).

Пример 1.4. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила (соединение 101)

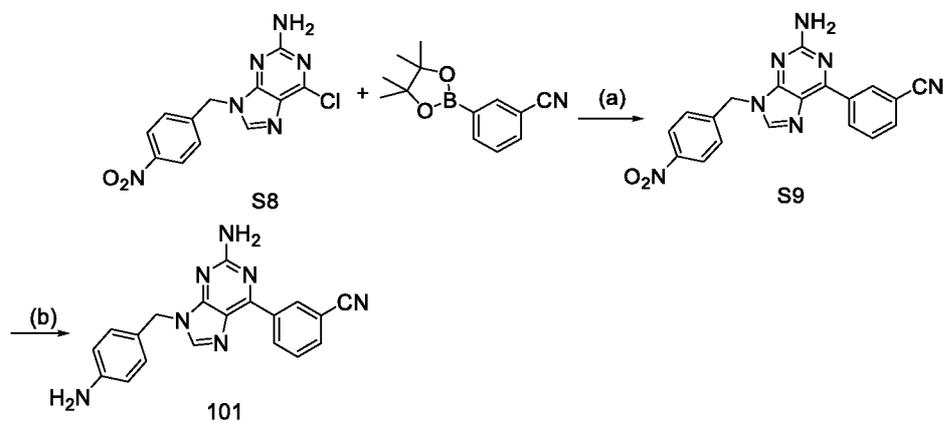
1.4.1. Получение 6-хлор-9-(4-нитробензил)-9H-пурин-2-амин



Реагенты и условия: (а) 4-нитробензилбромид, K_2CO_3 , ДМФА, к.т.

Растворяли 6-хлор-9Н-пурин-2-амин (S12, 3 г, 18,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) и добавляли 4-нитробензилбромид (4,1 г, 19,30 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 3,76 г, 27,18 ммоль). Затем перемешивали смесь при комнатной температуре. Затем разбавляли вышеуказанную реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой. Затем сушили смесь сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S8, 395 мг, 42%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,27 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 5,46 (s, 2H).

1.4.2. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила



Реагенты и условия:(а) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 в H_2O , 1,4-диоксан, микроволновое излучение, $105^\circ C$, 30 мин; (b) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, конц. HCl (водн.), $EtOH$, $55^\circ C$, 4ч.

Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(4-нитробензил)-9Н-пурин-6-ил)бензонитрила

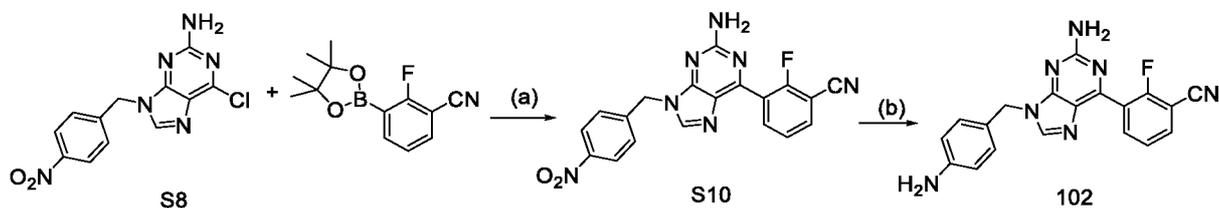
Растворяли промежуточное соединение (S8, 200 мг, 0,652 ммоль) в 1,4-диоксане, добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (224 мг, 0,978 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) ($Pd(PPh_3)_4$, 151 мг, 0,131 ммоль) и карбонат натрия (Na_2CO_3 , 139 мг, 1,304 ммоль), а затем грели раствор при $105^\circ C$ в микроволновом реакторе и перемешивали в течение 30 минут. После этого разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой. Затем сушили смесь сульфатом магния, фильтровали и

концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S9, 395 мг, 54%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,10-9,08 (m, 1H), 9,05-9,02 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,53 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S9, 244 мг, 0,624 ммоль), в этаноле (EtOH), добавляли дигидрат хлорида олова (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 423 мг, 1,872 ммоль) и конц. HCl (водн.) (1,1 мл, 12,48 ммоль) и перемешивали раствор в течение 4 часов при 55°C. После этого разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), а затем очищали дистиллированной водой. Затем сушили раствор сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (101, 41 мг, 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,07 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,69 (ушир., 2H), 6,52-6,50 (m, 2H), 5,11 (d, 4H).

Пример 1.5. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 102)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 в H_2O , 1,4-диоксан, микроволновое излучение, 105°C, 1 ч; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, конц. HCl (водн.), EtOH, 55°C, 4 ч.

Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

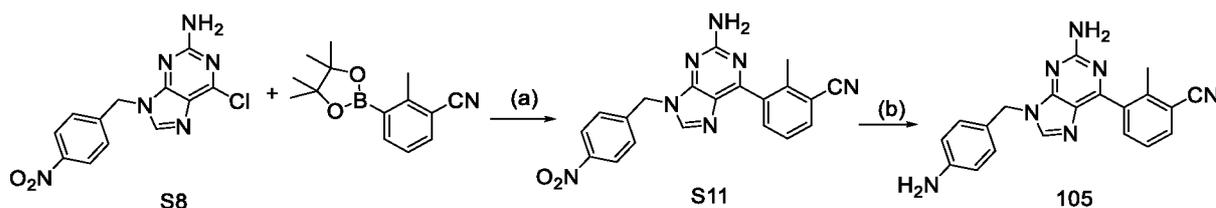
Проводили такой же способ, что и на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1, за исключением использования 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (224 мг, 0,978 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (224 мг, 0,978 ммоль) на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1, с получением промежуточного соединения (S10, 395 мг, 54%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 5,51 (d, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-2-

фторбензонитрила

Проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1, с использованием промежуточного соединения, полученного на вышеупомянутой стадии 1 (S10, 244 мг, 0,624 ммоль), с получением целевого соединения (102, 52 мг, 48%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,22-8,13 (m, 2H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,11 (d, 4H).

Пример 1.6. Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила (соединение 105)



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ в H₂O, 1,4-диоксан, микроволновое излучение, заданная T=105°C, 1 ч; (b) SnCl₂·2H₂O, конц. HCl (водн.), EtOH, 55°C, 4 ч.

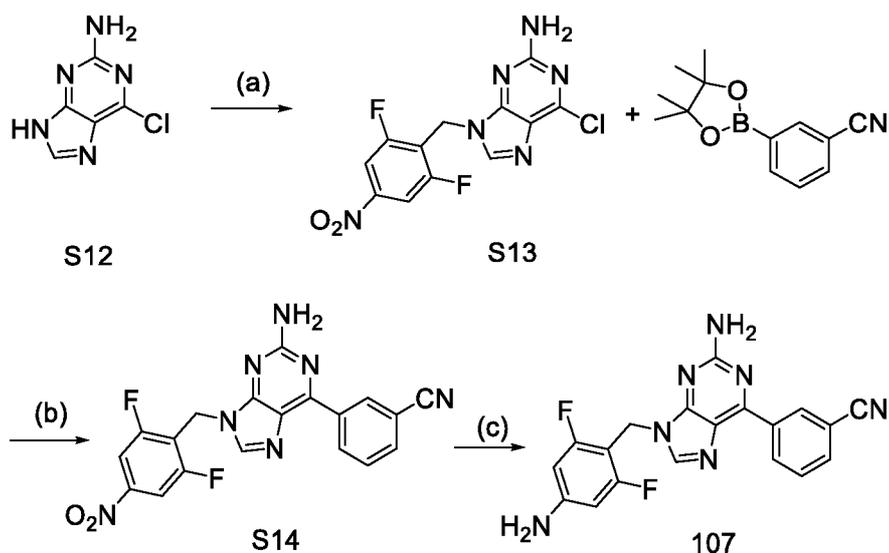
Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила

Проводили такой же способ, что и на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1, за исключением использования 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (224 мг, 0,978 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (224 мг, 0,978 ммоль) на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.1, с получением промежуточного соединения (S11, 395 мг, 54%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,27-8,22 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 5,50 (s, 2H).

Стадия 2: Получение 3-(2-амино-9-(4-аминобензил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила

Проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.1, с использованием промежуточного соединения, полученного на вышеупомянутой стадии 1 (S11, 244 мг, 0,624 ммоль), с получением целевого соединения (105, 52 мг, 48%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,10 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,55-6,46 (m, 2H), 5,10 (d, 4H), 3,32 (s, 3H).

Пример 1.7. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила (соединение 107)



Реагенты и условия: (а) 2-(бромметил)-1,3-дифтор-5-нитробензол, K_2CO_3 , ДМФА, к.т., в течение ночи; (b) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O , $115^\circ C$, 4 ч; (c) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, конц. HCl (водн.), $EtOH$, $55^\circ C$, 4 ч.

Стадия 1. Получение 6-хлор-9-(2,6-дифтор-4-нитробензил)-9H-пурин-2-амина

Растворили 6-хлор-9H-пурин-2-амин (S12, 500 мг, 2,95 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) и добавляли 2-(бромметил)-1,3-дифтор-5-нитробензол (817,4 мг, 3,24 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 611,6 мг, 4,43 ммоль), и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 дня. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), после чего очищали дистиллированной водой и сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S13, 300 мг, 33%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,68 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,93 (s, 2H), 4,99 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифтор-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

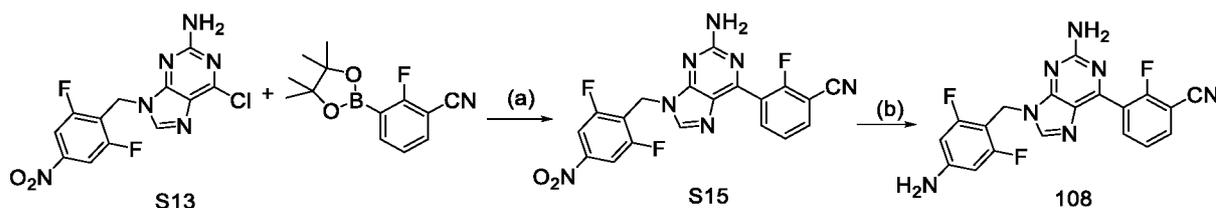
Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S13, 150 мг, 0,44 ммоль), в 1,4-диоксане, добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (151 мг, 0,66 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ($Pd(PPh_3)_4$, 25,4 мг, 0,022 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 121,6 мг, 0,88 ммоль) и грели раствор при $115^\circ C$, и перемешивали в течение 4 часов. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), после чего очищали дистиллированной водой и сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S14, 95,5 мг, 53,3%). 1H ЯМР

(метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,98 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (t, 1H), 5,56 (s, 2H).

Стадия 3. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 2 (S14, 95,1 мг, 0,23 ммоль), в этаноле (EtOH) и в смесь добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 263,4 мг, 1,17 ммоль), и перемешивали раствор в течение 4 часов при 55°C. После этого разбавляли вышеуказанную реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), а затем очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (107, 38,7 мг, 44,6%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,06 (s, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,78 (t, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,25-6,18 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,17 (s, 2H).

Пример 1.8. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 108)



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 115°C, в течение ночи; (b) SnCl₂·2H₂O, конц. HCl (водн.), EtOH, 55°C, 3 ч.

Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифтор-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

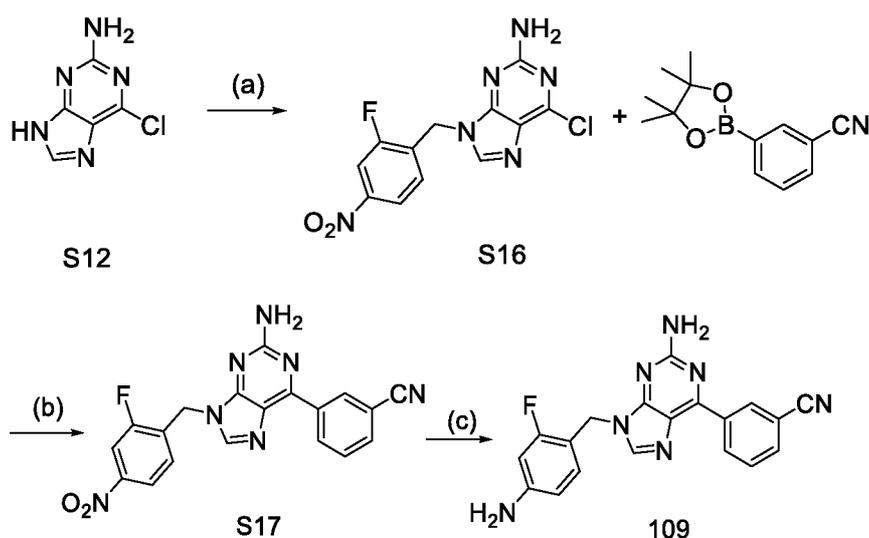
Проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.4, за исключением использования 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (130,5 мг, 0,53 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (151 мг, 0,66 ммоль) на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.4, и получали промежуточное соединение (S15, 100 мг, 53,4%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15-8,13 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 3H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,12 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S15, 100 мг, 0,24 ммоль), в этаноле (EtOH) и в раствор добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 265 мг, 1,18 ммоль), и перемешивали раствор в течение 3 часов при 50°C.

После этого разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), а затем очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (108, 32,9 мг, 34,7%). ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,29 (s, 2H).

Пример 1.9. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила (соединение 109)



Реагенты и условия: (a) 1-(бромметил)-2-фтор-4-нитробензол, K_2CO_3 , ДМФА, к.т., в течение ночи; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O , 115°C , 5 ч; (c) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, 50°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 6-хлор-9-(2-фтор-4-нитробензил)-9H-пурин-2-амин

Растворяли 6-хлор-9H-пурин-2-амин (S12, 500 мг, 2,95 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) и в раствор добавляли 1-(бромметил)-2-фтор-4-нитробензол (758,2 мг, 3,24 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 611,6 мг, 4,43 ммоль), и перемешивали раствор в течение 1 дня. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), после чего очищали дистиллированной водой и сушили сульфатом магния, сушили, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S16, 742 мг, 77%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,49 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(2-фтор-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

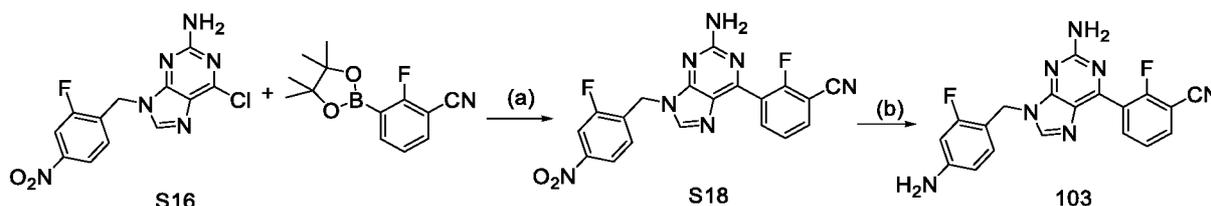
Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1

(S16, 300 мг, 0,93 ммоль), в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H₂O, в раствор добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (318,4 мг, 1,39 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (Pd(PPh₃)₄, 53,7 мг, 0,05 ммоль) и карбонат калия (K₂CO₃, 257 мг, 1,86 ммоль) и грели раствор при 115°C, и перемешивали в течение 5 часов. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S17, 162 мг, 44,8%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,09 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,55 (s, 2H).

Стадия 3. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 2 (S17, 89 мг, 0,23 ммоль), в этаноле (EtOH), а затем в раствор добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 257 мг, 1,14 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 часа при 50°C. Затем разбавляли вышеуказанную реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ), после чего очищали дистиллированной водой, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (109, 19 мг, 23%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 9,06 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,32 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,16 (s, 2H).

Пример 1.10. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 103)



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 115°C, в течение ночи; (b) SnCl₂·2H₂O, EtOH, 50°C, 3 ч.

Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(2-фтор-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

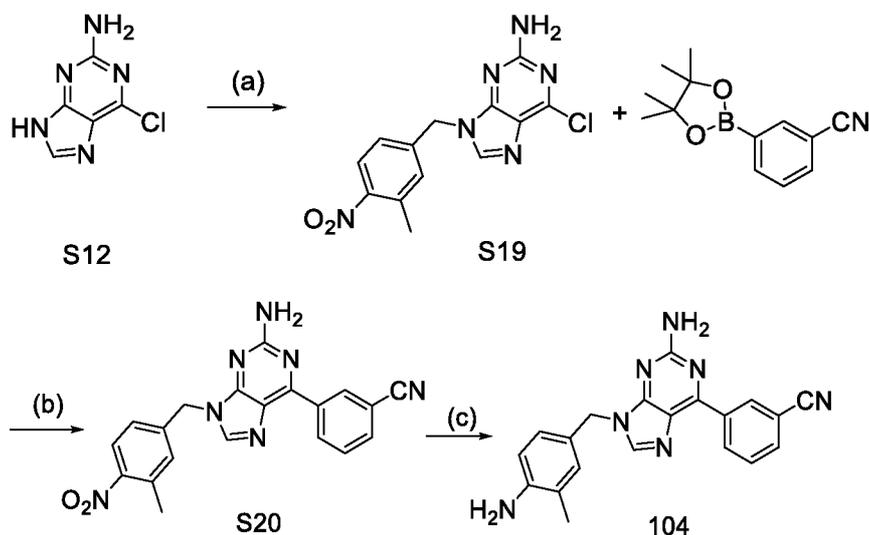
Проводили такой же способ, что и на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.6, за исключением использования 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (138 мг, 0,56 ммоль) вместо 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензонитрила (318 мг, 1,39 ммоль) на стадии 2 вышеупомянутого примера 1.6, с получением промежуточного соединения (S18, 80 мг, 42,7%). ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,21 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 3H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 5,60 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-2-фторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

Проводили такой же способ, что и на стадии 3 вышеупомянутого примера 1.6, изменяя только количество дигидрата хлорида олова (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 180 мг, 0,80 ммоль), с использованием промежуточного соединения, полученного на вышеупомянутой стадии 1 (S18, 65 мг, 0,16 ммоль), с получением целевого соединения (103, 14,4 мг, 24%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,17 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,36-6,32 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,15 (s, 2H).

Пример 1.11. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила (соединение 104)



Реагенты и условия: (a) 4-(бромметил)-2-метил-1-нитробензол, K_2CO_3 , ДМФА, к.т., в течение ночи; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O , 115°C , 2 ч; (c) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 55°C , в течение ночи.

Стадия 1. Получение 6-хлор-9-(3-метил-4-нитробензил)-9H-пурин-2-амин

Растворяли 6-хлор-9H-пурин-2-амин (S12, 846 мг, 4,99 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА), в раствор добавляли 4-(бромметил)-2-метил-1-нитробензол (1,263 г, 5,49 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 1,03 г, 7,49 ммоль), а затем перемешивали раствор в течение 1 дня при комнатной температуре. Затем разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S19, 1,28 г, 80,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H),

7,22-7,18 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

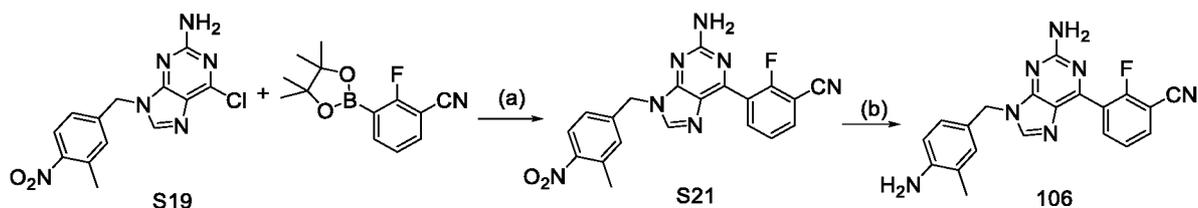
Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(3-метил-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S19, 278 мг, 0,87 ммоль), в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H₂O, и в раствор добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (300 мг, 1,31 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ((Pd(PPh₃)₄, 50,3 мг, 0,043 ммоль) и карбонат калия (K₂CO₃, 240,4 мг, 1,74 ммоль), и грели раствор при 105°C, и перемешивали в течение 2 часов. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S20, 143 мг, 42,7%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,07 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Стадия 3. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 2 (S20, 143 мг, 0,37 ммоль), в этаноле (EtOH) и добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 418,6 мг, 1,86 ммоль), и перемешивали раствор при 55°C в течение 1 дня. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (104, 23,6 мг, 18%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 9,08 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Пример 1.12. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 106)



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 115°C, 2 ч; (с) SnCl₂·2H₂O, EtOH, 55°C, в течение ночи.

Стадия 1. Получение 3-(2-амино-9-(3-метил-4-нитробензил)-9H-пурин-6-ил)-2-

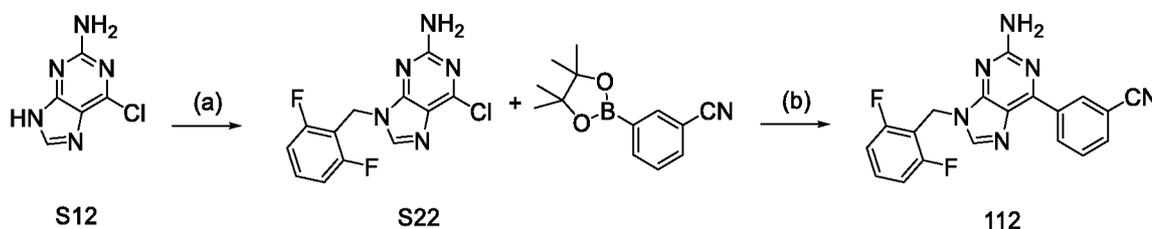
фторбензонитрила

Растворяли промежуточное соединение (S19, 300 мг, 0,94 ммоль) в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H₂O, а затем в раствор добавляли 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (349 мг, 1,41 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ((Pd(PPh₃)₄, 54,3 мг, 0,05 ммоль) и карбонат калия (K₂CO₃, 260 мг, 1,88 ммоль) и грели раствор при 115°C, и перемешивали в течение 2 часов. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S21, 298,2 мг, 78,6%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,22-8,16 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(4-амино-3-метилбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила

Растворяли промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S21, 298,2 мг, 0,74 ммоль), в этаноле (EtOH), а затем в раствор добавляли дигидрат хлорида олова (II) (SnCl₂·2H₂O, 835 мг, 3,7 ммоль) и перемешивали раствор в течение 1 дня при 55°C. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (106, 98 мг, 35,5%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,19-8,14 (m, 2H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,57 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Пример 1.13. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила (соединение 112)



Реагенты и условия: (a) 2,6-дифторбензилбромид, K₂CO₃, ДМФА, к.т., 4 ч; (b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-диоксан, H₂O, 115°C, в течение ночи.

Стадия 1. Получение 6-хлор-9-(2,6-дифторбензил)-9H-пурин-2-амин

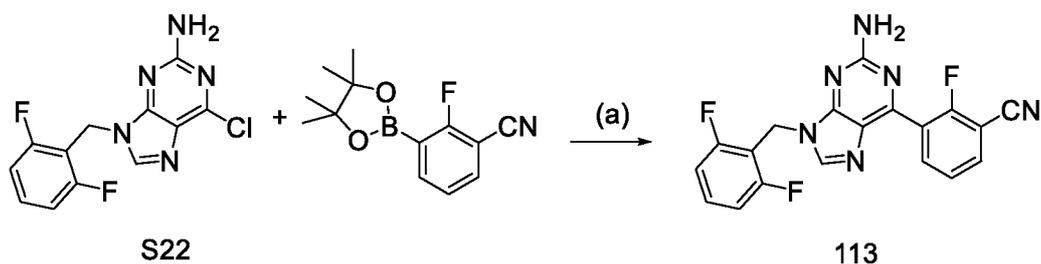
Растворяли 6-хлор-9H-пурин-2-амин (S12, 800 мг, 4,72 ммоль) в диметилформамиде (DMFA) и в раствор добавляли 2,6-дифторбензилбромид (1,46 г, 7,08 ммоль) и карбонат

калия (K_2CO_3 , 1,95 г, 14,16 ммоль) и перемешивали раствор в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем фильтровали вышеупомянутую реакционную смесь через подложку с целитом и разбавляли оставшуюся жидкость этилацетатом (ЭА). Затем очищали раствор дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения (S22, 850 мг, 58%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,68 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)бензонитрила

Растворили промежуточное соединение, полученное на вышеупомянутой стадии 1 (S22, 100 мг, 0,31 ммоль), в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H_2O , и в раствор добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (85,2 мг, 0,37 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ($(Pd(PPh_3)_4$, 18 мг, 0,02 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 85,7 мг, 0,62 ммоль), и грели раствор при $115^\circ C$, и перемешивали в течение 1 дня. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (112, 81 мг, 89%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 9,02 (s, 1H), 8,98 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 6,97 (t, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,07 (s, 2H).

Пример 1.14. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 113)

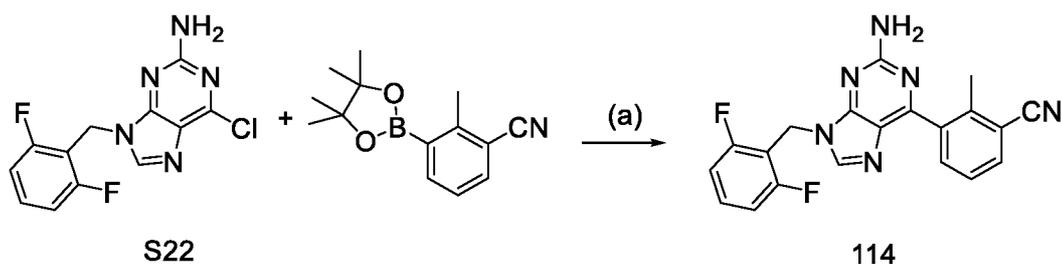


Реагенты и условия: (a) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O , $115^\circ C$, в течение ночи.

Растворили промежуточное соединение, полученное на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.10 (S22, 50 мг, 0,17 ммоль), в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H_2O , и в раствор добавляли 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (49,4 мг, 0,20 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ($(Pd(PPh_3)_4$, 8,7 мг, 0,008 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 47 мг, 0,34 ммоль), и грели раствор при $115^\circ C$, и

перемешивали в течение 1 дня. Затем разбавляли вышеупомянутую реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (113, 45 мг, 70%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,18-8,11 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,39 (s, 2H).

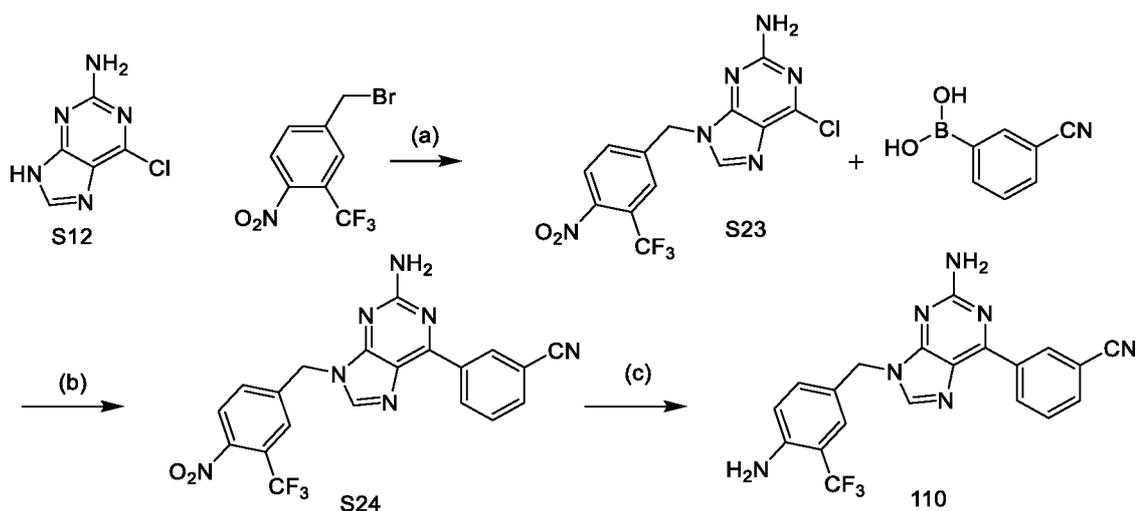
Пример 1.15. Получение 3-(2-амино-9-(2,6-дифторбензил)-9H-пурин-6-ил)-2-метилбензонитрила (соединение 114)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 1,4-диоксан, H_2O , 115°C , 4 ч.

Растворяли промежуточное соединение, полученное на стадии 1 вышеупомянутого примера 1.10 (S22, 50 мг, 0,17 ммоль), в растворителе, состоящем из 1,4-диоксана и H_2O , и добавляли 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (48,6 мг, 0,20 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 8,7 мг, 0,008 ммоль) и карбонат калия (K_2CO_3 , 47 мг, 0,34 ммоль), и грели раствор при 115°C , и перемешивали в течение 4 часов. Затем разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (ДХМ) и очищали дистиллированной водой, после чего сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, и очищали вышеупомянутый концентрат путем хроматографии на силикагеле с получением целевого соединения (114, 47,6 мг, 74%). ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 5,50 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Пример 1.16. Получение 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрила (соединение 110)



Реагенты и условия: (a) K_2CO_3 , ДМАА, $25^\circ C$, 3 ч; (b) $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , $110^\circ C$, 15 ч; (c) Fe, NH_4Cl , $EtOH/H_2O$, $80^\circ C$, 2 ч.

Стадия 1. Получение 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амин.

В раствор 4-(бромметил)-1-нитро-2-(трифторметил)бензола (3 г, 10,56 ммоль) в ДМАА (50 мл) добавляли промежуточное соединение S12, 6-хлор-9Н-пурин-2-амин (1,79 г, 10,56 ммоль) и K_2CO_3 (2,92 г, 21,12 ммоль). Затем перемешивали смесь при $25^\circ C$ в течение 3 часов. После этого в смесь добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для промывания солевыми растворами (150 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 20~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 60 мл/мин). Получали соединение S23, 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амин (2,5 г, 6,62 ммоль, выход 63%, чистота 98,7%), в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,50 (s, 2H). МС: $m/z = 373,0$ (M+1, ИЭР+).

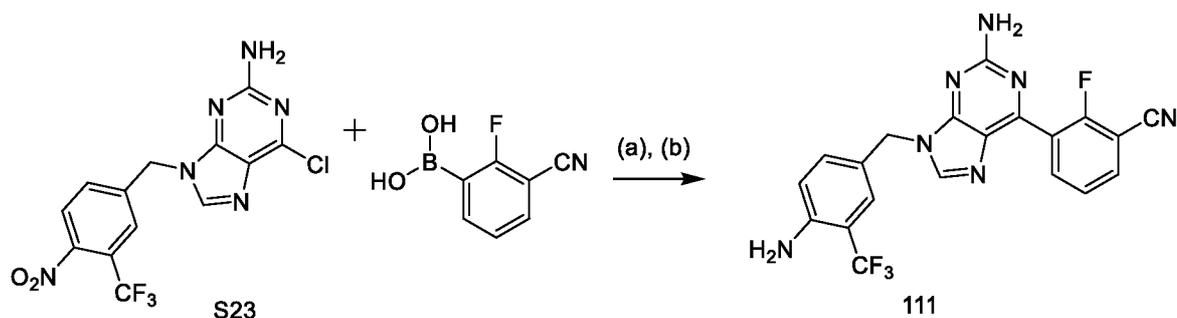
Стадия 2. Получение 3-[[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрила

В раствор соединения S23, 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амин (2,5 г, 6,71 ммоль, 1 экв.), в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли (3-цианофенил)бороновую кислоту (1,97 г, 13,42 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (490 мг, 670,80 мкмоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (1,85 г, 13,42 ммоль, 2 экв.). Затем перемешивали смесь при $110^\circ C$ в течение 15 часов. Концентрировали смесь в вакууме с

получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 20~60% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение S24, 3-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрил (2,3 г, 4,56 ммоль, выход 68%, чистота 87%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,08 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 9,02 (td, J = 1,4, 8,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,01 (td, J = 1,3, 7,8 Гц, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 1,5, 8,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,56 (s, 2H). МС: m/z = 440,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 3. Получение 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрила В раствор 3-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрила (2,3 г, 4,55 ммоль, чистота 87%, 1 экв.) в этаноле (30 мл) и воде (6 мл) добавляли железную пыль (1,27 г, 22,77 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (1,95 г, 36,44 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. В смесь добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединили органические фазы для фильтрования и концентрирования в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 μm; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 30%-70%, 15 мин) с получением продукта. Очищали продукт путем перекристаллизации из ТГФ (20 мл) при 70°C с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 5%-45%, 15 мин). Получали соединение 110, или 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрил (602,34 мг, 1,44 ммоль, выход 32%, чистота 97,62%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,07 (s, 1H), 9,01 (ушир.d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (ушир.d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (ушир.d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,19 (s, 2H). МСВР-ВП: 410,1347

Пример 1.17. Получение 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]-2-фторбензонитрила (соединение 111)



Реагенты и условия: (a) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 1 ч.

Стадия 1. Получение 3-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]-2-фторбензонитрила

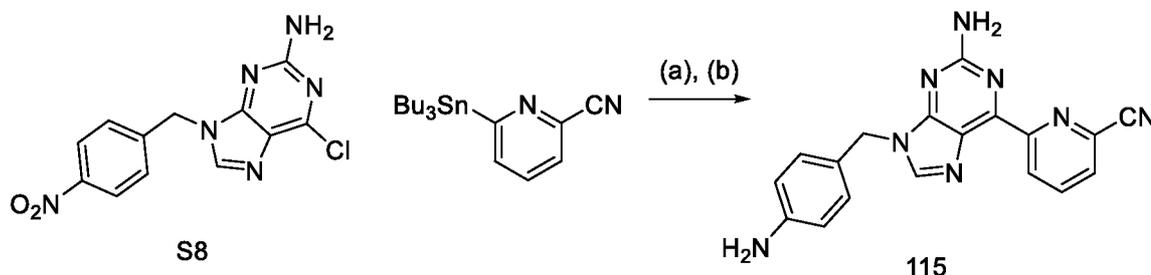
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (265 мг, 1,61 ммоль, 1,5 экв.), промежуточного соединения S23, или 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амин (400 мг, 1,07 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (124 мг, 107,00 мкмоль) и K₂CO₃ (296 мг, 2,14 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана и воды с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали промежуточное соединение 3-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]-2-фторбензонитрил (200 мг, 437,31 мкмоль, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 440,3 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]-2-фторбензонитрила

В раствор 3-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]-2-фторбензонитрила (300 мг, 655,97 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли NH₄Cl (292 мг, 5,25 ммоль, 8 экв.) и железную пыль (183 мг, 3,28 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК (муравьиная кислота))-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Получали соединение 111, или 3-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]бензонитрил (75,32 мг, 175,81 мкмоль, выход 27%, чистота 99,75%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ

8,21 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (ушир.d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,17 (s, 2H). МСВР-ВП: 428,1244.

Пример 1.18. Получение 6-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 115)



Реагенты и условия: (a) XPhos-Pd-G3, ТГФ, 90°C, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, ТГФ/H₂O, 80°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 6-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

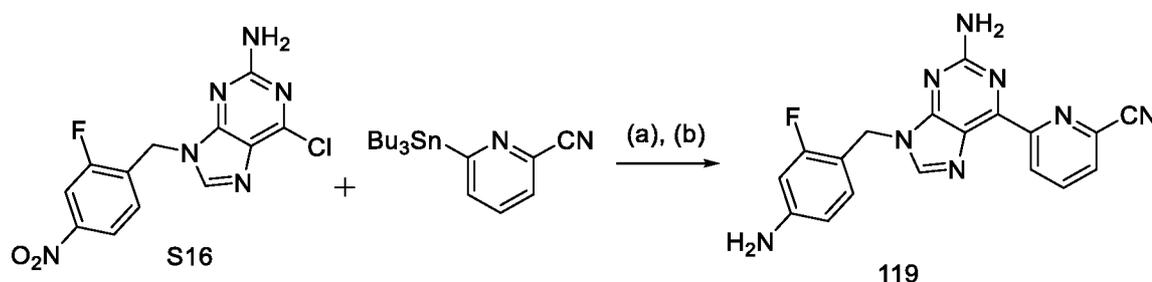
В раствор промежуточного соединения S8, 6-хлор-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (800 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.), в ТГФ (20 мл) добавляли 6-трибутилстаннилпиридин-2-карбонитрил (2,06 г, 5,25 ммоль, 2 экв.) и XPhos-Pd-G3 (222 мг, 262,56 мкмоль, 0,1 экв.). Затем перемешивали смесь при 90°C в течение 15 часов. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 6-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (167 мг, 372,27 мкмоль, выход 14%, чистота 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,91 (dd, J = 0,9, 8,1 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 8,18 (dd, J = 0,9, 7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,85 (ушир.s, 1H), 5,53 (s, 2H). МС: m/z = 373,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 6-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (160 мг, 429,72 мкмоль, 1 экв.) в воде (3 мл) и ТГФ (9 мл) добавляли NH₄Cl (184 мг, 3,44 ммоль, 8 экв.) и железную пыль (120 мг, 2,15 ммоль, 5 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и в фильтрат добавляли

насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 5%-41%, 10 мин). Получали соединение 115, или 6-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (18,59 мг, 53,55 мкмоль, выход 12%, чистота 95,94%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,92 (ушир. d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,34 - 8,22 (m, 2H), 8,16 (ушир. d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,05 (ушир. d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,81 (ушир. s, 2H), 6,52 (ушир. d, J = 8,0 Гц, 2H), 5,13 (ушир. d, J = 7,3 Гц, 4H). МСВР-ВП: 343,1415.

Пример 1.19. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 119)



Реагенты и условия: (a) XPhos-Pd-G3, ТГФ, 90°C, 15 ч; (b) Fe, NH_4Cl , ТГФ/ H_2O , 80°C, 1,5 ч.

Стадия 1. Получение 6-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

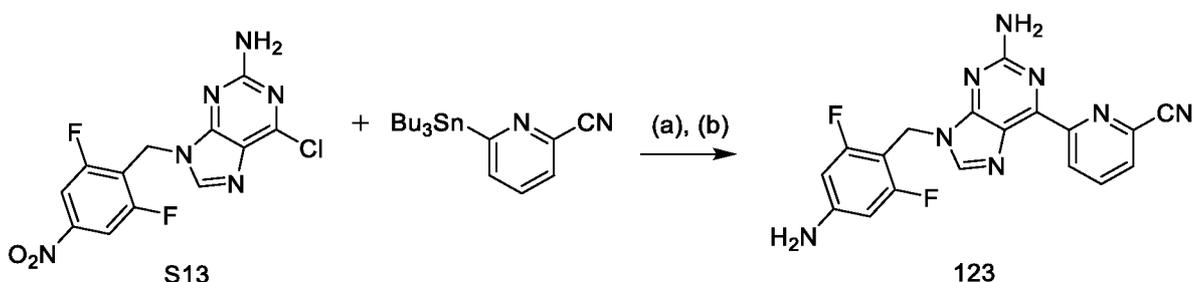
В смесь промежуточного соединения S16, или 6-хлор-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (0,8 г, 2,48 ммоль, 1 экв.), в ТГФ (10 мл) добавляли 6-трибутилстаннилпиридин-2-карбонитрил (1,8 г, 4,58 ммоль, 1,85 экв.) и XPhos-Pd-G3 (210 мг, 247,92 мкмоль, 0,1 экв.). Затем перемешивали смесь при 90°C в течение 15 часов. В смесь добавляли насыщенный водный раствор фторида калия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (25 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, 50 мл/мин). Получали соединение 6-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (260 мг, 652,78 мкмоль, выход 26%, чистота 98,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,90 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,84 (ушир. s, 2H), 5,55 (s,

2H). МС: $m/z = 391,0$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 6-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (150 мг, 384,29 мкмоль, 1 экв.) в воде (1,5 мл) и ТГФ (6 мл) добавляли порошок железа (107 мг, 1,92 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (164 мг, 3,07 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1,5 часа. Фильтровали реакцию смесь. К фильтрату добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75*30 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 13%-40%, 7 мин). Получали соединение 119, или 6-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (21,61 мг, 58,63 мкмоль, выход 15%, чистота 98,70%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 8,91$ (dd, $J = 1,0, 8,0$ Гц, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,41 - 6,28 (m, 2H), 5,49 (ушир.s, 2H), 5,18 (s, 2H). МСВР-ВП: 361,1321.

Пример 1.20. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 123)



Реагенты и условия: (a) XPhos-Pd-G3, ТГФ, 90°C , 15 ч; (b) Fe, NH_4Cl , ТГФ/ H_2O , 80°C , 1,5 ч.

Стадия 1. Получение 6-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

Дегазировали смесь промежуточного соединения S13, или 6-хлор-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (1 г, 2,94 ммоль, 1 экв.), 6-трибутилстаннилпиридин-2-карбонитрила (2,31 г, 5,87 ммоль, 2 экв.) и XPhos-Pd-G3 (250 мг, 293,54 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (15 мл) азотом, а затем нагревали до 90°C в течение 15 часов. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Сушили объединенные

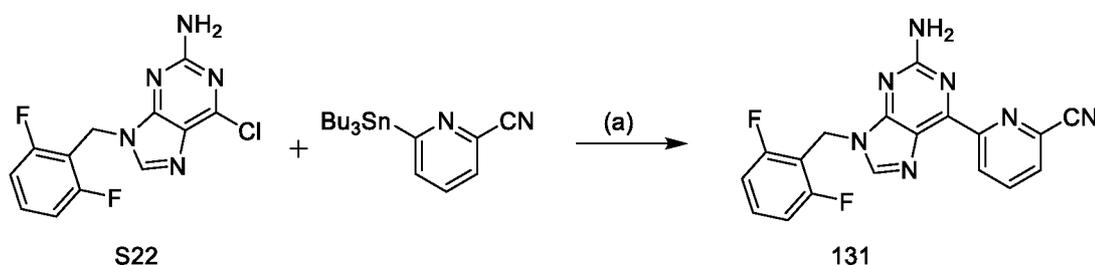
органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 0/1). Получали соединение 6-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (500 мг, 1,05 ммоль, выход 36%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 8,15 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 6,76 (ушир. s, 2H), 5,52 (s, 2H)

МС: m/z = 409,1 ($M+1$, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 6-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 489,81 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (137 мг, 2,45 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (210 мг, 3,92 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1,5 часа. Фильтровали реакционную смесь и к фильтрату добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 18%-38%, 9 мин). Получали соединение 123, или 6-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (31,07 мг, 79,80 мкмоль, выход 16%, чистота 99,33%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,88 (dd, J = 1,1, 8,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 1,0, 7,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,22 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,17 (s, 2H). МСВР-ВП: 379,1235.

Пример 1.21. Получение 6-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 131)

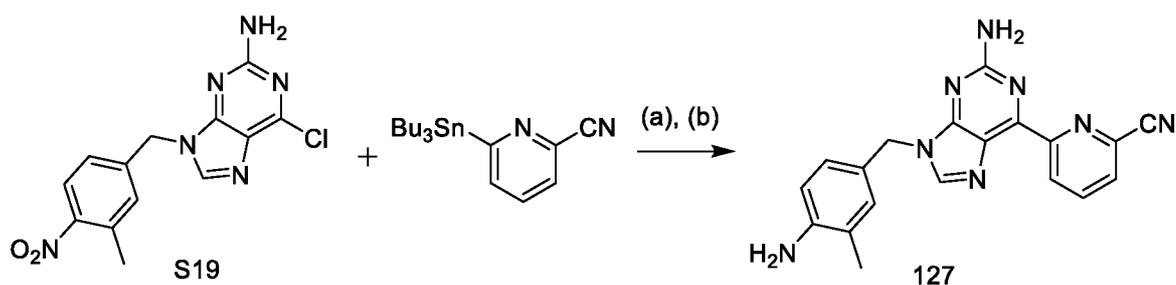


Реагенты и условия: (a) XPhos-Pd-G3, ТГФ, 90°C , 15 ч.

В раствор промежуточного соединения S22, или 6-хлор-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-2-амин (200 мг, 676,42 мкмоль, 1 экв.), и 6-

трибутилстаннилпиридин-2-карбонитрила (266 мг, 676,42 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли XPhos-Pd-G3 (57,26 мг, 67,64 мкмоль, 0,1 экв.). Затем перемешивали смесь при 90°C в течение 15 часов. В смесь добавляли водный раствор фторида калия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 133, или 6-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (40,26 мг, 110,81 мкмоль, выход 16%, чистота 96,84%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,87 (dd, J = 1,0, 8,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,0, 7,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (s, 2H), 5,42 (s, 2H). МСВР-ВП: 364,1121.

Пример 1.22. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 127)



Реагенты и условия: (a) XPhos-Pd-G3, ТГФ, 90°C, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, ТГФ/Н₂О, 80°C, 1 ч.

Стадия 1. Получение 6-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

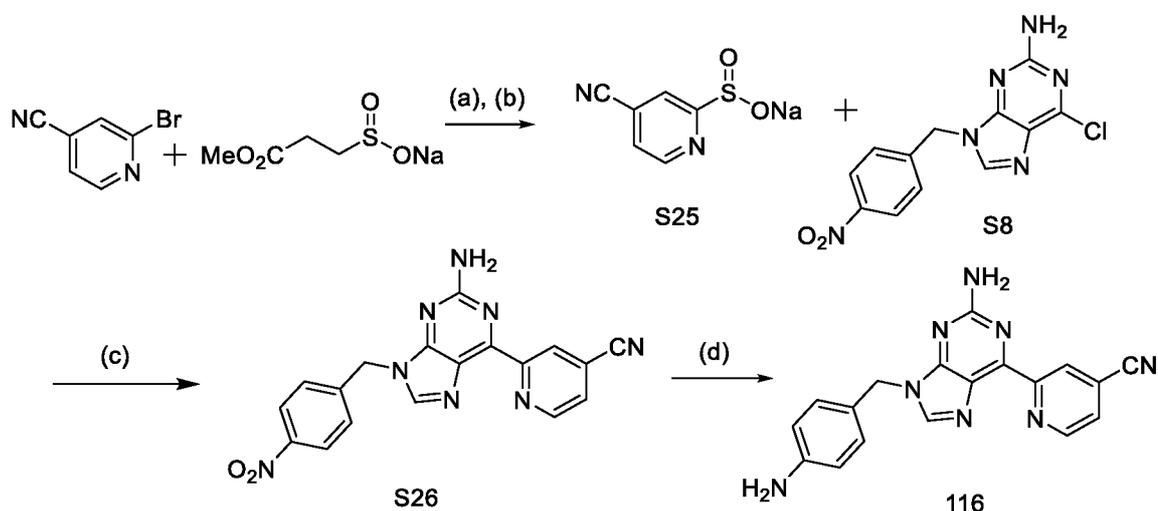
Дегазировали смесь промежуточного соединения S19, или 6-хлор-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (0,8 г, 2,51 ммоль, 1 экв.), 6-трибутилстаннилпиридин-2-карбонитрила (1,80 г, 4,58 ммоль, 1,82 экв.) и XPhos-Pd-G3 (212 мг, 251,01 мкмоль, 0,1 экв.) в ТГФ (10 мл), а затем нагревали до 90°C в течение 15 часов в атмосфере азота. В смесь добавляли насыщенный водный раствор фторида калия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (25 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100%

этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение 6-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (350 мг, 900,89 мкмоль, выход 35%, чистота 99,45%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,91 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 0,9, 7,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (ушир. d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,45 (s, 2H). МС: m/z = 387,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 6-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (150 мг, 388,23 мкмоль, 1 экв.) в воде (1 мл) и ТГФ (4 мл) добавляли железную пыль (108 мг, 1,94 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (166 мг, 3,11 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь. К фильтрату добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75*30 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 10%-40%, 8 мин). Получали соединение 127, или 6-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (37,55 мг, 101,86 мкмоль, выход 26%, чистота >99%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,90 (dd, J = 1,0, 8,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,1, 7,7 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 1,9, 8,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 - 4,83 (m, 2H), 2,01 (s, 3H). МСВР-ВП: 357,1571.

Пример 1.23. Получение 2-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 116)



Реагенты и условия: (a) CuI, ДМСО, 110°C, 15 ч; (b) NaOMe, MeOH, 25°C, 0,5 ч; (c) Pd(OAc)₂, Cu₃P, K₂CO₃, диоксан, 130°C, 10 ч, м/волн.; (d) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 1 ч.

Стадия 1: Получение метил-3-((4-цианопиридин-2-ил)сульфонил)пропаноата

Трижды дегазировали и продували азотом смесь 2-бромпиридин-4-карбонитрила (4,4 г, 24,04 ммоль, 1 экв.), 3-метокси-3-оксопропан-1-сульфината натрия (5,02 г, 28,85 ммоль, 1,2 экв.), CuI (5,49 г, 28,85 ммоль, 1,2 экв.) в ДМСО (50 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл) и фильтровали через подложку с диоксидом кремния. Промывали фильтрат водой (2 x 20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через подложку с диоксидом кремния и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение метил-3-[(4-циано-2-пиридил)сульфонил]пропаноат (3 г, 11,80 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. МС: m/z = 254,9 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия

В раствор метил-3-[(4-циано-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (1,1 г, 4,33 ммоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (233 мг, 4,33 ммоль, 1 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления метанола с получением остатка. Получали неочищенное промежуточное соединение S25, или (4-циано-2-пиридил)сульфинат натрия (700 мг, неочищенное), в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z = 167,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 3. Получение 2-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

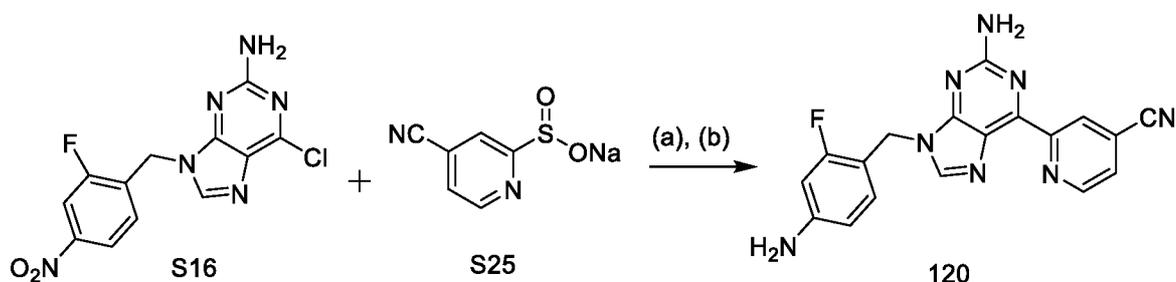
Помещали смесь промежуточного соединения S25, или (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия (374 мг, 1,97 ммоль, 1,2 экв.), промежуточного соединения S8, или 6-хлор-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (500 мг, 1,64 ммоль, 1 экв.), трициклогексилфосфина (92 мг, 328,20 мкмоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (453 мг, 3,28 ммоль, 2 экв.) и Pd(OAc)₂ (36 мг, 164,10 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксан (2 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 130°C в течение 10 часов при микроволновом облучении. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100%

этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 2-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (360 мг, 734,81 мкмоль, выход 45%, чистота 76%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 373,1$ ($M+1$, ИЭР+).

Стадия 4. Получение 2-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

В раствор промежуточного соединения S26, или 2-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (150 мг, 402,86 мкмоль, 1 экв.), и NH_4Cl (172 мг, 3,22 ммоль, 8 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли железную пыль (112 мг, 2,01 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 5%-25%, 10 мин). Получали соединение 116, или 2-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (22,85 мг, 64,35 мкмоль, выход 16%, чистота 96,90%, 0,2 МК), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 9,01$ (dd, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,13 (s, 4H). МСВР-ВП: 343,1415.

Пример 1.24. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 120)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cu_3P , K_2CO_3 , диоксан, 130°C , 10 ч, м/волн.; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 2-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

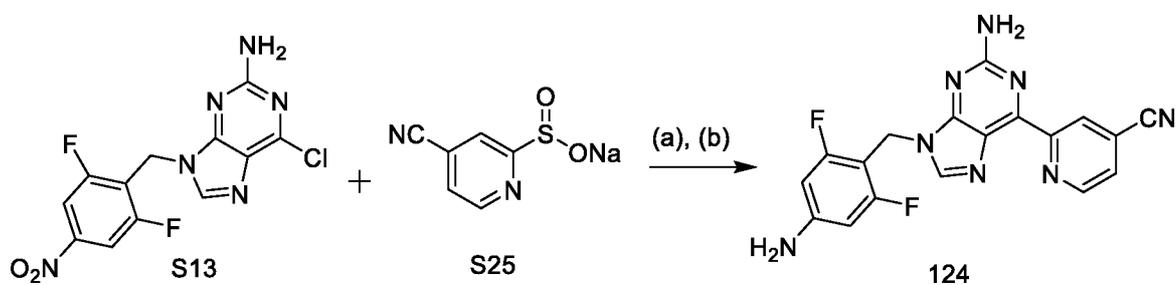
Помещали смесь промежуточного соединения S25, или (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия (424 мг, 2,23 ммоль, 1,2 экв.), промежуточного соединения S16, или 6-хлор-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (600 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.), трициклогексилфосфина (104 мг, 371,88 мкмоль, 0,2 экв.), K_2CO_3 (513 мг, 3,72 ммоль, 2 экв.) и ацетата палладия (42 мг, 185,94 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксан (4 мл) в

пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 130°C в течение 10 часов при микроволновом облучении. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 2-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (300 мг, 768,58 мкмоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества. МС: $m/z = 391,1$ ($M+1$, ИЭР+)

Стадия 2. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

В раствор 2-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (150 мг, 230,57 мкмоль, 1 экв.) и NH_4Cl (98 мг, 1,84 ммоль, 8 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок железа (64 мг, 1,15 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 10%-40%, 9 мин) с получением продукта с чистотой 87%. Затем его снова очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150*50 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 8%-38%, 10 мин). Наконец, получали соединение 120, или 2-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (9,83 мг, 26,40 мкмоль, выход 11%, чистота 97,25%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,02$ (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,17 (s 2H). МСВР-ВП: 361,1319.

Пример 1.25. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 124)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cu_3P , K_2CO_3 , диоксан, 130°C, 10 ч, м/волн.; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C, 1 ч.

Стадия 1. 2-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил

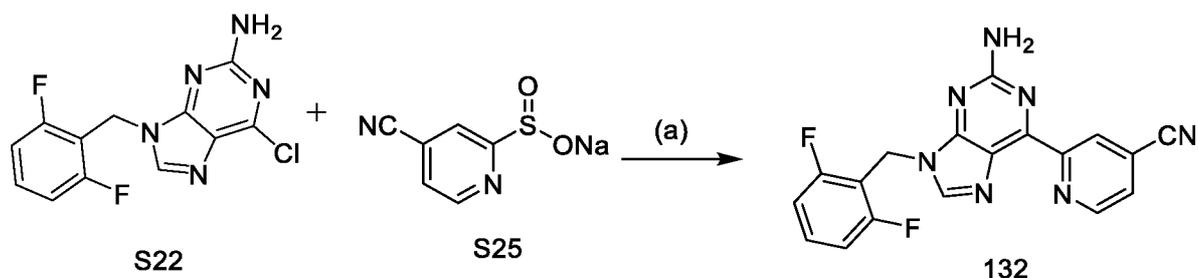
Помещали (4-циано-2-пиридил)сульфинат натрия (419 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв.), 6-хлор-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (500 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), трициклогексилфосфин (123 мг, 440,31 мкмоль, 0,3 экв.), K_2CO_3 (405 мг, 2,94 ммоль, 2 экв.) и ацетат палладия (50 мг, 223,09 мкмоль, 0,15 экв.) в диоксан (10 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 130°C в течение 10 часов при микроволновом облучении. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 23%-53%, 10 мин). Получали соединение 2-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (120 мг, 293,89 мкмоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,02 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 – 8,07 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,52 (s, 2H). MS: m/z = 409,1 (M+1, ИЭР+)

Стадия 2. 2-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил

В раствор 2-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (100 мг, 244,91 мкмоль, 1 экв.) и NH_4Cl (104 мг, 1,96 ммоль, 8 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли железную пыль (68 мг, 1,22 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 13%-43%, 10 мин) с получением продукта с чистотой 90%. Очищали его путем второй процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 22%-52%, 9 мин). Получали соединение 2-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (34,57 мг, 89,87 мкмоль, выход 37%, чистота 97,96%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,01 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,22 (d, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,17 (s, 2H). MSBP (ВП): 379,1229.

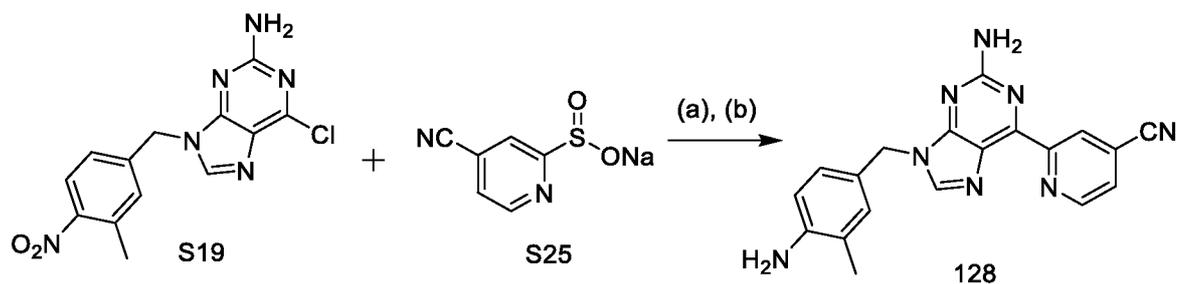
Пример 1.26. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 132)



Реагенты и условия: (а) Pd(OAc)₂, Cu₃P, K₂CO₃, диоксан, 130°C, 10 ч, м/волн.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S25, или (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия (231 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв.), промежуточного соединения S22, или 6-хлор-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-2-амин (300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.), ацетата палладия (22 мг, 101,46 мкмоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфина (56 мг, 202,93 мкмоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (280 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.) в диоксане (6 мл), а затем перемешивали смесь при 130°C в течение 10 часов в условиях микроволнового облучения. Концентрировали смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 15%-45%, 7 мин). Получали соединение 132, или 2-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (49,39 мг, 130,41 мкмоль, выход 13%, чистота 93,37%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,01 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,41 (s, 2H). МСВР-ВП: 364,1121.

Пример 1.27. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 128)



Реагенты и условия: (а) Pd(OAc)₂, Cu₃P, K₂CO₃, диоксан, 130°C, 10 ч, м/волн.; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 1 ч.

Стадия 1. Получение 2-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

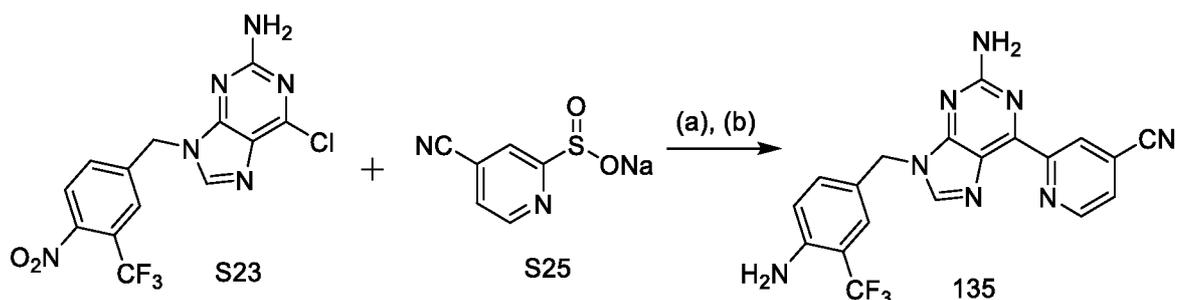
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S25,

или 4-цианопиридин-2-сульфината натрия (357 мг, 1,88 ммоль, 1,2 экв.), промежуточного соединения S19, или 6-хлор-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (500 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), ацетата палладия (35 мг, 157,00 мкмоль, 0,1 экв.), трициклогексилфосфина (87 мг, 314,00 мкмоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (433 мг, 3,14 ммоль, 2 экв.) в диоксане (2 мл), а затем перемешивали смесь при 130°C в течение 10 часов в условиях микроволнового облучения. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~10% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 2-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (300 мг, 535,76 мкмоль, выход 34%, чистота 69%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 387,3$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 2-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

В раствор 2-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (150 мг, 388,23 мкмоль, 1 экв.) и NH_4Cl (7 М, 444 мкл, 8 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли порошок железа (108 мг, 1,94 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 8%-28%, 9 мин). Получали соединение 128, или 2-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (21,82 мг, 58,15 мкмоль, выход 15%, чистота 96,70%), в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta = 9,02$ (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,06 (s, 3H). МСВР-ВП: 357,1569.

Пример 1.28. Получение 2-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 135)



Реагенты и условия: (а) Pd(OAc)₂, Cu₃P, K₂CO₃, диоксан, 130°C, 10 ч, м/волн.; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 1 ч.

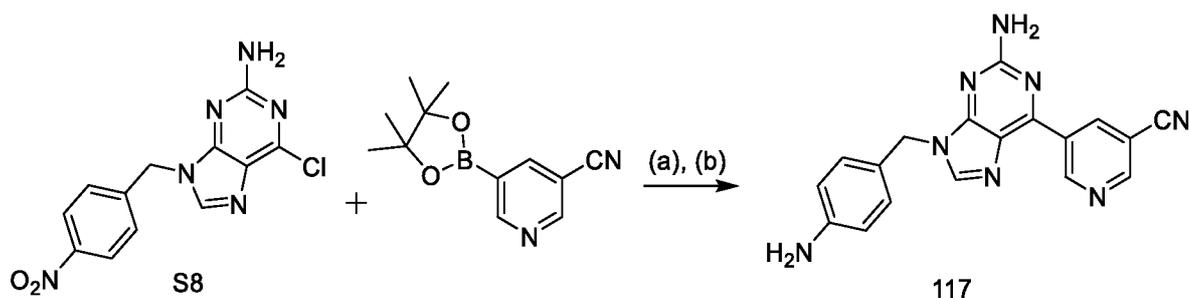
Стадия 1. Получение 2-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

Трижды дегазировали продували азотом смесь промежуточного соединения S25, или 4-цианопиридин-2-сульфината натрия (230 мг, 1,21 ммоль, 1,5 экв.), промежуточного соединения S23, или 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амин (300 мг, 804,96 мкмоль, 1 экв.), карбоната калия (222 мг, 1,61 ммоль, 2 экв.) и Cu₃P-Pd-G3 (52 мг, 80,50 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 34%-54%, 10 мин). Получали соединение 135, или 2-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (300 мг, 647,23 мкмоль, выход 80%, чистота 95%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,04 (dd, J = 0,7, 4,9 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 1,5, 5,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,57 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 2-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила

В раствор 2-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрила (300 мг, 681,29 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (190 мг, 3,41 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (292 мг, 5,45 ммоль, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 17%-47%, 10 мин). Получали соединение 135, или 2-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил (40,01 мг, 96,51 мкмоль, выход 14%, чистота 98,98%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,02 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 5,20 (s, 2H). МСВР-ВП: 411,1281.

Пример 1.29. Получение 5-[2-амино-9-[[4-аминофенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 117)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/Н₂О, 110°С, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/Н₂О, 80°С, 1 ч.

Стадия 1. Получение 5-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

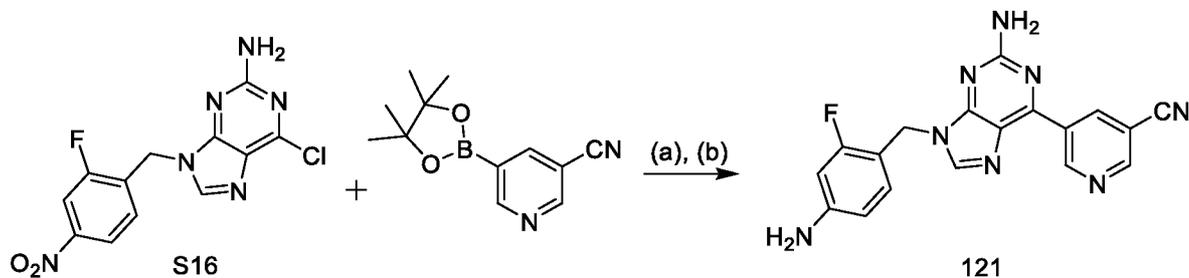
Дегазировали смесь промежуточного соединения S8, или 6-хлор-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (200 мг, 656,40 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (181 мг, 787,68 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (48 мг, 65,64 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (181 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл), а затем нагревали до 110°С в течение 15 часов в атмосфере азота. В смесь добавляли воду (130 мл) и экстрагировали этилацетатом (130 мл x 2). Сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА=1:1). Получали соединение 5-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (150 мг, 330,34 мкмоль, выход 50%, чистота 82%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 373 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

В раствор 5-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (150 мг, 330,34 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли порошок железа (92 мг, 1,65 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (141 мг, 2,64 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°С в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Затем в смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 14%-44%, 10 мин). Получали соединение 117, или 5-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (20,59 мг, 58,88 мкмоль, выход 18%, чистота 98,45%), в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,01 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,05 (ушир. d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,52 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H). МСВР-ВП: 343,1410.

Пример 1.30. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 121)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/Н₂О, 110°С, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/Н₂О, 80°С, 1 ч.

Стадия 1. Получение 5-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

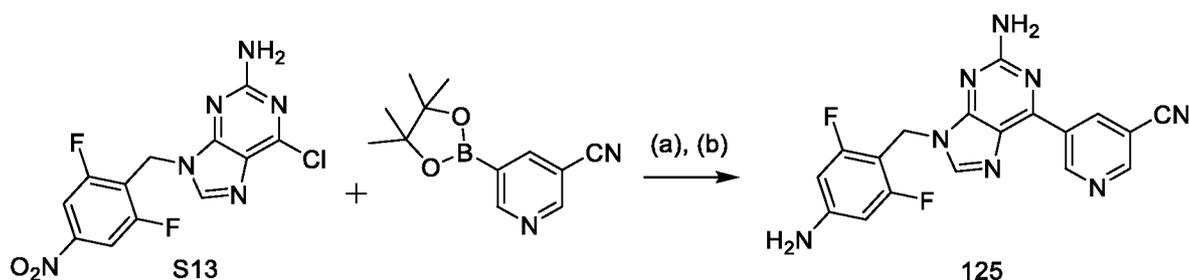
Дегазировали смесь промежуточного соединения S16, или 6-хлор-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (300 мг, 929,71 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (320 мг, 1,39 ммоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (257 мг, 1,86 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (68 мг, 92,97 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл), а затем нагревали до 110°С в течение 15 часов в атмосфере азота. В смесь добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для промывки солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 121, или 5-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (200 мг, 502,14 мкмоль, выход 54%, чистота 98%), в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 391,2 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

В раствор 5-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (200 мг, 512,39 мкмоль, 1 экв.) и NH₄Cl (220 мг, 4,10 ммоль, 8 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли порошок железа (143 мг, 2,56 ммоль, 5 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°С в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме с

получением остатка. К остатку добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Растирали неочищенный продукт с метанолом (10 мл) и ТГФ (1 мл) при 60°C в течение 30 минут. Получали соединение 121, или 5-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (60 мг, 166,51 мкмоль, выход 32%, чистота 95,08%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,30 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,99 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,44 - 6,28 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,18 (s, 2H). МСВР-ВП: 361,1319.

Пример 1.31. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 125)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 2 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 1 ч.

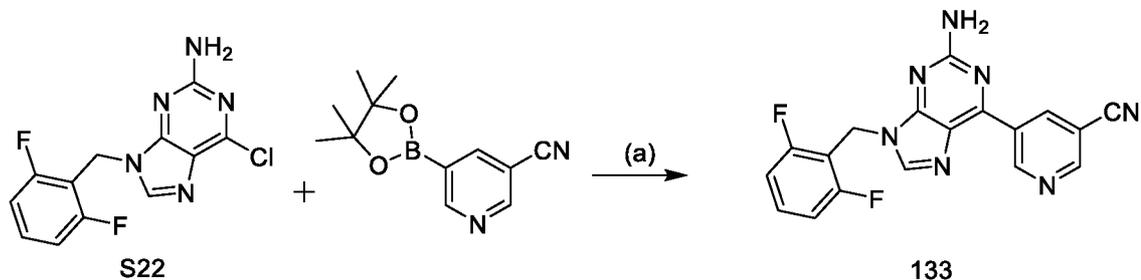
Стадия 1. Получение 5-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

Помещали смесь промежуточного соединения S13, или 6-хлор-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (200 мг, 587,07 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (270 мг, 1,17 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (43 мг, 58,71 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (162 мг, 1,17 ммоль, 2 экв.) в диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 110°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. После этого в смесь добавляли воду (130 мл) и экстрагировали этилацетатом (130 мл x 2). Объединяли органические фазы для сушки над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 125, или 5-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (200 мг, 426,14 мкмоль, выход 72%, чистота 87%), в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 408,9 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила.

В раствор 5-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (200 мг, 489,81 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли порошок железа (137 мг, 2,45 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (210 мг, 3,92 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. После этого фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме, затем к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Vinridis Silica 2-EP OBD 50*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)]); В%: 5%-45%, 10 мин). Получали соединение 125, или 5-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (16,22 мг, 40,31 мкмоль, выход 8%, чистота 96,64%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,99 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,28 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 9,15 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,22 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,17 (s, 2H). МСВР-ВП: 379,1229.

Пример 1.32. Получение 5-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 133)

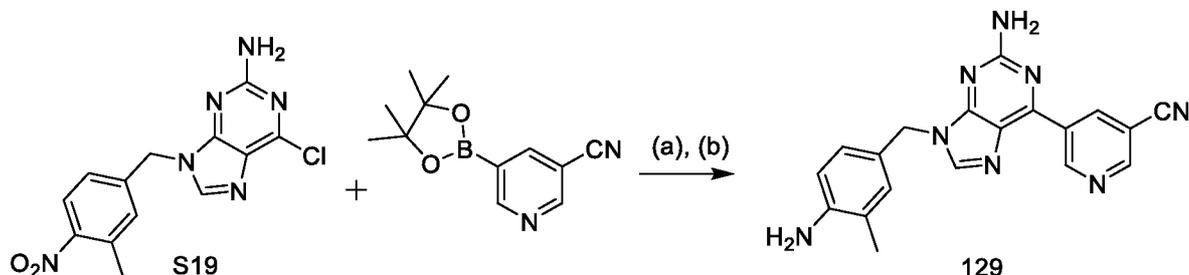


Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 15 ч.

Дегазировали смесь промежуточного соединения S22, или 6-хлор-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-2-амин (150 мг, 507,31 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (140 мг, 608,78 мкмоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37 мг, 50,73 мкмоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (140 мг, 1,01 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл), а затем нагревали до 110°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Получали соединение 133, или 5-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (60,03 мг, 161,42 мкмоль, выход 32%, чистота 96,75%), в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,98 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,42 (s, 2H).
МСВР-ВП: 364,1121.

Пример 1.33. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 129)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/Н₂О, 110°С, 15 ч. (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/Н₂О, 80°С, 1 ч.

Стадия 1. Получение 5-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

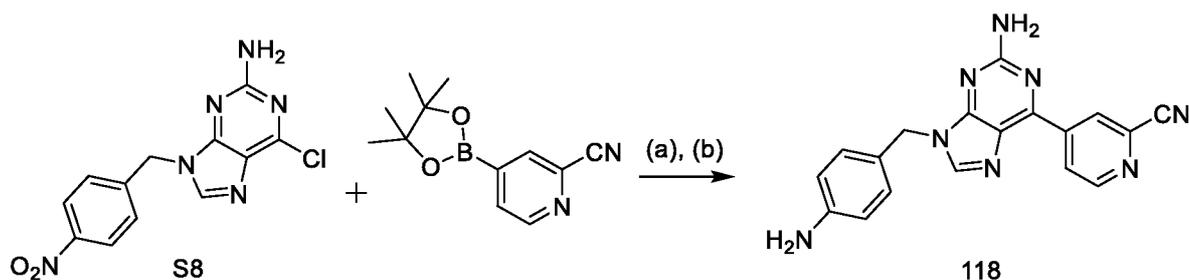
Дегазировали смесь промежуточного соединения S19, или 6-хлор-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (300 мг, 941,27 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (325 мг, 1,41 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (69 мг, 94,13 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (260 мг, 1,88 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл), а затем нагревали до 110°С в течение 15 часов в атмосфере азота. После этого в смесь добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 5-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (300 мг, 750,84 мкмоль, выход 79%, чистота 96,7%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,31 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 1,5, 8,4 Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,49 (ушир. s, 3H). МС: m/z = 387 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила

В раствор 5-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрила (300 мг, 722,1 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли

порошок железа (202 мг, 3,61 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (310 мг, 5,78 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Затем к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Растирали неочищенный продукт с метанолом (8 мл) при 25°C в течение 30 минут, затем фильтровали и сушили твердое вещество при пониженном давлении. Получали соединение 129, или 5-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил (36,5 мг, 99,14 мкмоль, выход 13%, чистота 96,26%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 10,01$ (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9,29 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9,15 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 1,7, 8,1$ Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,01 (s, 3H). МСВР-ВП: 357,1555.

Пример 1.34. Получение 4-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 118)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 2 ч, м/волн. (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 4-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

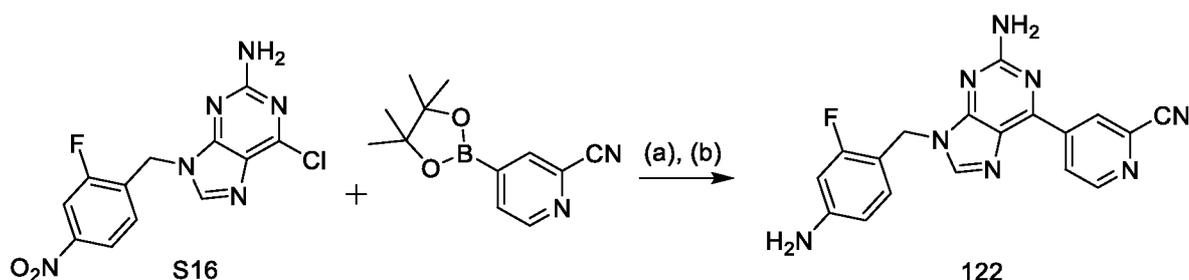
Помещали смесь промежуточного соединения S8, или 6-хлор-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (200 мг, 656,40 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (755 мг, 3,28 ммоль, 5 экв.), K_2CO_3 (181 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (48 мг, 65,64 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 110°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. После этого к смеси добавляли воду (130 мл) и экстрагировали этилацетатом (130 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход

35 мл/мин). Получали соединение 4-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (200 мг, 504,92 мкмоль, выход 77%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 373,1$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 4-[2-амино-9-[(4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 537,14 мкмоль, 1 экв.) и NH_4Cl (230 мг, 4,30 ммоль, 8 экв.) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли порошок железа (150 мг, 2,69 ммоль, 5 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме, затем к остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединяли органические фазы для концентрирования в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Vinridis Silica 2-EP OBD 50*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)]; В%: 5%-45%, 10 мин). Получали соединение 118, или 4-[2-амино-9-[(4-аминофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (38,42 мг, 107,37 мкмоль, выход 20%, чистота 92,28%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,05$ (s, 1H), 8,98 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,89 (dd, $J = 1,4, 5,2$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,05 (ушир.d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H). МСВР-ВП: 343,1413.

Пример 1.35. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 122)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 2 ч, м/волн. (b) Fe , NH_4Cl , ТГФ/ H_2O , 80°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 4-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

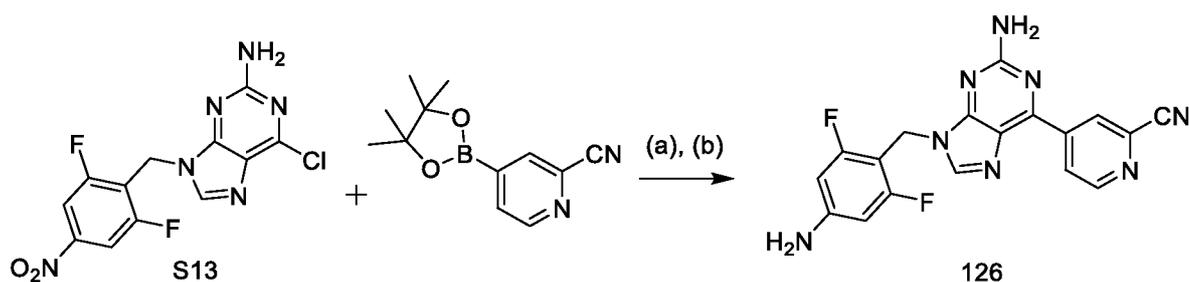
Помещали смесь промежуточного соединения S16, или 6-хлор-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (300 мг, 929,71 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (428 мг, 1,86 ммоль, 2 экв.), K_2CO_3 (257 мг, 1,86 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (68 мг, 92,97 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксан (8 мл) и воду (2 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую

пробирку при 110°C в течение 2 часов в условиях микроволнового облучения. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~50% этилацетат/петролейный эфир, расход 60 мл/мин). Получали соединение 4-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (200 мг, 478,83 мкмоль, выход 52%, чистота 93,45%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,04 (s, 1H), 8,99 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,88 (dd, J = 1,5, 5,1 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 2,1, 9,9 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 1,9, 8,6 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,56 (s, 2H). МС: m/z = 391,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 4-[2-амино-9-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 512,39 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли порошок железа (143 мг, 2,56 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (219 мг, 4,10 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. К остатку добавляли воду (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75*30 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин). Получали соединение 122, или 4-[2-амино-9-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (20,14 мг, 54,73 мкмоль, выход 11%, чистота 98,80%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,04 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,87 (dd, J = 1,5, 5,1 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,99 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (ушир. d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,18 (s, 2H). МСВР-ВП: 361,1317.

Пример 1.36. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 126)



Реагенты и условия: (а) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 2 ч. (b) Fe, NH₄Cl, ТГФ/H₂O, 80°C, 0,5 ч.

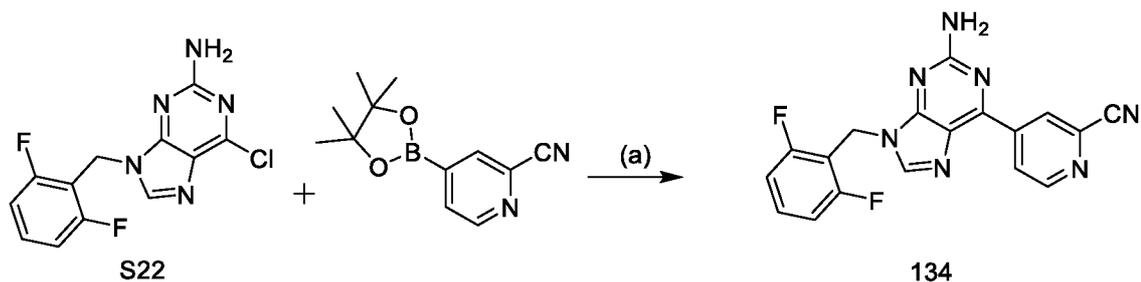
Стадия 1. Получение 4-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор промежуточного соединения S13, или 6-хлор-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амина (160 мг, 469,66 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (540 мг, 2,35 ммоль, 5 экв.) в диоксане (14 мл) и воде (1,4 мл) добавляли K₂CO₃ (130 мг, 939,32 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (34 мг, 46,97 мкмоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3), сушили объединенные органические фазы над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~42% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 4-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (75 мг, 174,50 мкмоль, выход 37%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,02 - 9,00 (m, 1H), 8,97 (dd, J = 0,6, 5,1 Гц, 1H), 8,85 (dd, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,79 (s, 2H), 5,53 (s, 2H). МС: m/z = 409,1 (M+1, ИЭР+)

Стадия 2. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 4-[2-амино-9-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (92 мг, 225,31 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (63 мг, 1,13 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (96 мг, 1,80 ммоль, 8 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 0,5 часа. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*25*10 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,1%NH₃·H₂O)]; V%: 25%-65%, 15 мин). Получали соединение 126, или 4-[2-амино-9-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (38 мг, 99,43 мкмоль, выход 44%, чистота 97,67%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,03 (dd, J = 0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,97 (dd, J = 0,9, 5,1 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,21 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,18 (s, 2H). МСВР-ВП: 379,1231.

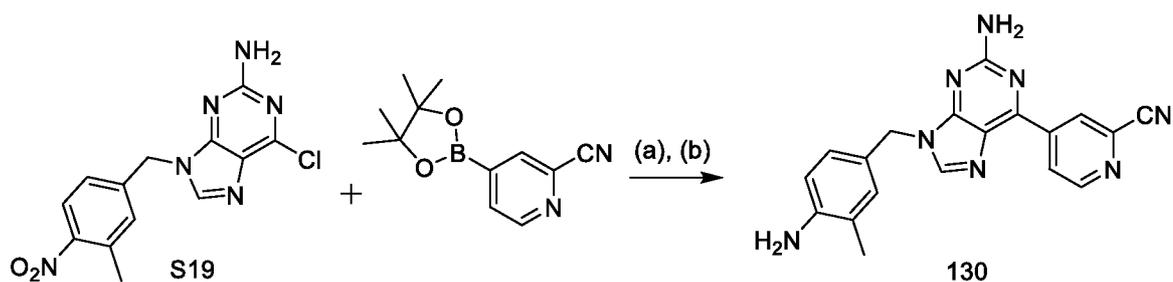
Пример 1.37. Получение 4-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 134)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/Н₂O, 110°С, 15 ч.

Дегазировали смесь промежуточного соединения S22, или 6-хлор-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-2-амин (100 мг, 338,21 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (117 мг, 507,31 мкмоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (94 мг, 676,42 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (25 мг, 33,82 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл), а затем нагревали до 110°С в течение 15 часов в атмосфере азота. В смесь добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин) с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Получали соединение 134, или 4-[2-амино-9-[(2,6-дифторфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (18,9 мг, 50,98 мкмоль, выход 15%, чистота 98,03%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,03 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 0,6, 5,1 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 6,80 (s, 2H), 5,44 (s, 2H). МСВР-ВП: 364,1120.

Пример 1.38. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 130)



Реагенты и условия: (а) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 2 ч, м/волн. (b) Fe, NH₄Cl, ТГФ/H₂O, 80°C, 1 ч.

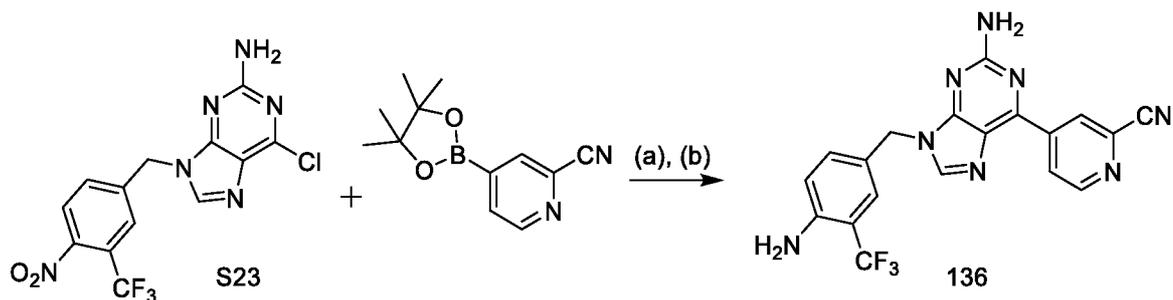
Стадия 1. Получение 4-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S19, или 6-хлор-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-2-амин (100 мг, 313,76 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (144 мг, 627,51 мкмоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (23 мг, 31,38 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (87 мг, 627,51 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл), а затем перемешивали смесь при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Сушили объединенные органические фазы над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 4-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (104 мг, 242,26 мкмоль, выход 77%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,05 (s, 1H), 8,99 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,89 (dd, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 1,4, 8,5 Гц, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). МС: m/z = 387,1 (M+1, ИЭР+)

Стадия 2. Получение 4-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 4-[2-амино-9-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 517,64 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (6 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (145 мг, 2,59 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (221 мг, 4,14 ммоль, 8 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении с получением остатка. Растирали неочищенный продукт с ТГФ при 70°C в течение 30 минут. Получали соединение 130, или 4-[2-амино-9-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (62 мг, 167,01 мкмоль, выход 32%, чистота 96,73%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,04 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,87 (dd, J = 1,5, 5,1 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,00 (s, 3H). МСВР-ВП: 357,1568.

Пример 1.39. Получение 4-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 136)



Реагенты и условия: (а) APhos-Pd-G3, K_3PO_4 , ДМАА, $60^\circ C$, 16 ч, (b) Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , $60^\circ C$, 1 ч.

Стадия 1. Получение 4-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S23, или 6-хлор-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-2-амина (50 мг, 134,16 мкмоль, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (34 мг, 147,58 мкмоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (1,5 М водный раствор, 90 мкл, 1 экв.) и APhos-Pd-G3 (8,52 мг, 13,42 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМАА (2 мл), а затем перемешивали смесь при $60^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO_2 , этилацетат/петролейный эфир = 1:1). Получали соединение 4-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (40 мг, 90,84 мкмоль, выход 68%) в виде желтого маслянистого вещества. МС: $m/z = 441,1$ (M+1, ИЭР+).

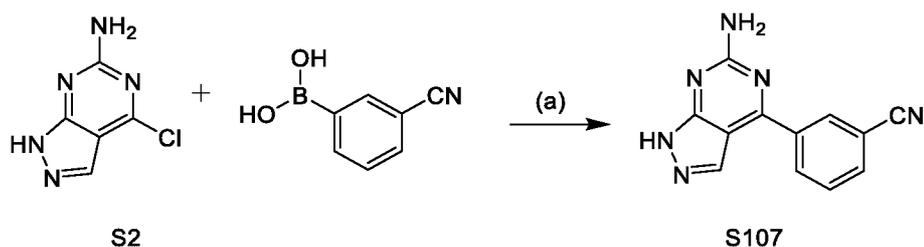
Стадия 2. Получение 4-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила

В раствор 4-[2-амино-9-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрила (40 мг, 90,84 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (25 мг, 454,2 мкмоль, 5 экв.) и NH_4Cl (39 мг, 726,72 мкмоль, 8 экв.). Перемешивали смесь при $60^\circ C$ в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB- $SiOH$ 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 10%-50%, 15 мин). Получали соединение 136, или 4-[2-амино-9-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пурин-6-ил]пиридин-2-карбонитрил (8,9 мг, 20,71 мкмоль,

выход 23%, чистота 95,51%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,03$ (s, 1H), 8,97 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,87 (dd, $J = 1,3, 5,1$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (ушир. d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,20 (s, 2H). МСВР-ВП: 411,1305.

Пример 1.40. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 204)

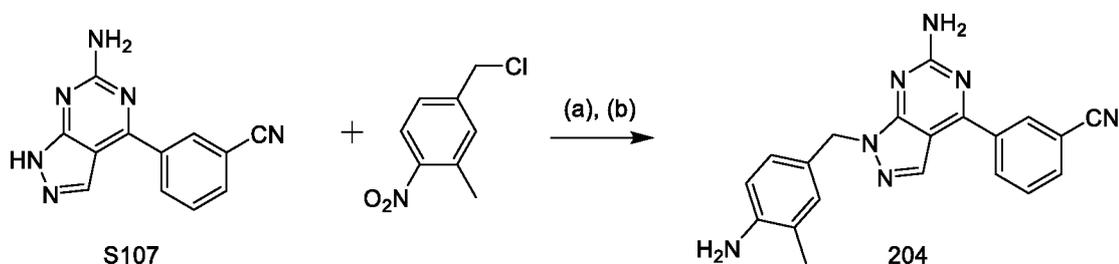
1.40.1. Получение 3-(6-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (промежуточное соединение S107)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 100°C , 16 ч.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1 экв.), (3-цианофенил)бороновой кислоты (519 мг, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (340 мг, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (625 мг, 2 экв.) в диоксане (20 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (100 мл) и воде (30 мл). Отделяли органическую фазу, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получали неочищенный продукт, 3-(6-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрил (500 мг, неочищенный), в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z = 237,1$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

1.40.2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 204).



Реагенты и условия: (a) K_2CO_3 , ДМФА, 80°C , 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 3-[6-амино-1-(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила

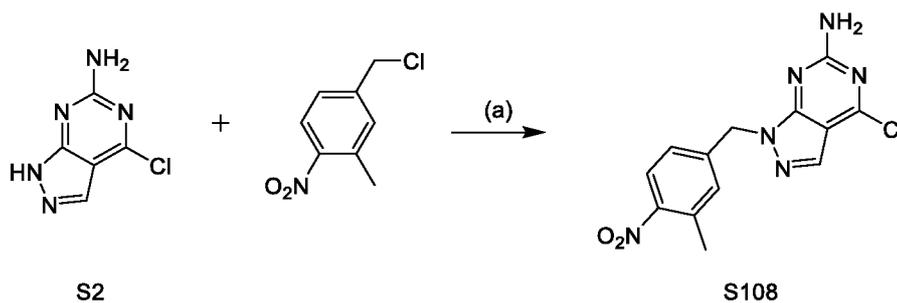
В раствор 4-(хлорметил)-2-метил-1-нитробензола (500 мг, 1,27 экв.) и промежуточного соединения S107, или 3-(6-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (500 мг, 1 экв.), в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (585 мг, 2 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (200 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,56 - 8,42 (m, 3H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 5,65 - 5,43 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). MS: m/z = 386,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 204)

В раствор 3-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила (150 мг, 1 экв.) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) добавляли железную пыль (108 мг, 1,95 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (166 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 23%-53%, 10 мин). Получали соединение 204, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (54,26 мг, выход 38%, чистота 98,27%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,58 - 6,45 (m, 1H), 5,33 - 5,14 (m, 2H), 4,98 - 4,57 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 3H).

Пример 1.41. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 206)

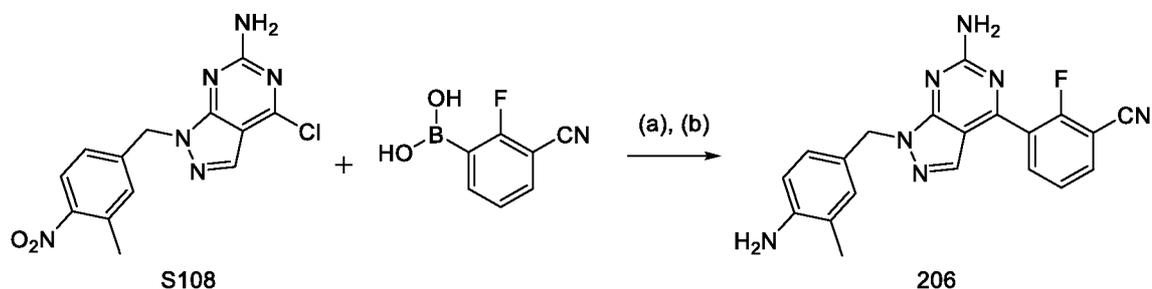
1.41.1. Получение 4-хлор-1-(3-метил-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (промежуточное соединение S108)



Реагенты и условия: (а) K_2CO_3 , ДМАА, $80^\circ C$, 16 ч.

В раствор 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (0,8 г, 1 экв.) и 4-(хлорметил)-2-метил-1-нитробензола (720 мг, 0,8 экв.) в ДМАА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1,30 г, 2 экв.). Перемешивали смесь при $80^\circ C$ в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получали неочищенный продукт, 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (800 мг, неочищенный), в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: $m/z = 354,9$ (M+1, ИЭР+).

1.41.2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 206)



Реагенты и условия: (а) $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , $100^\circ C$, 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , $EtOH/H_2O$, $60^\circ C$, 1 ч.

Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(3-метил-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (434 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S108, или 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (700 мг, 1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (253 мг, 219,63 мкмоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (465 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при $110^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (800 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 386,0$ (M+1, ИЭР+).

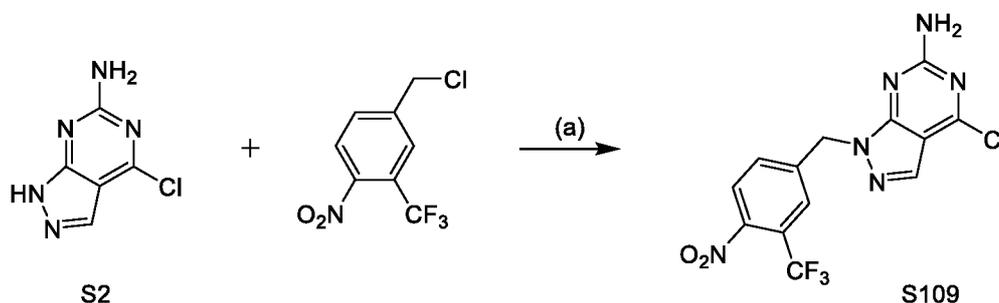
Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 206)

В раствор 3-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-

4-ил]-2-фторбензонитрила (200 мг, 1 экв.) в воде (4 мл) и этаноле (12 мл) добавляли железную пыль (138 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (212 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 16%-46%, 11 мин), получали соединение с чистотой 89% после первой очистки. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 18%-48%, 10 мин). Получали соединение 206, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (111,35 мг, выход 59%, чистота 97,78%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,21 - 8,10 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,56 - 6,46 (m, 1H), 5,34 - 5,15 (m, 2H), 4,93 - 4,67 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 3H).

Пример 1.42. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 210)

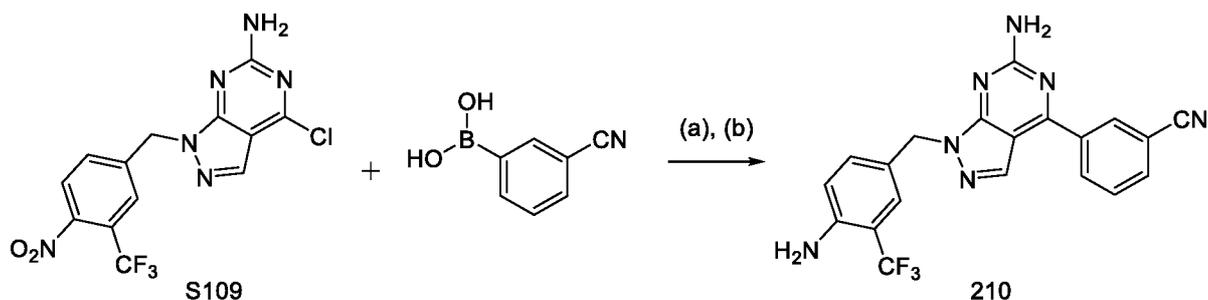
1.42.1. Получение 4-хлор-1-(4-нитро-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (промежуточное соединение S109)



Реагенты и условия: (a) K_2CO_3 , ДМАА, 80°C , 16 ч.

В раствор 4-(хлорметил)-1-нитро-2-(трифторметил)бензола (3,39 г, 1,2 экв.) и 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (2 г, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (3,26 г, 2 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления ДМФА с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 45 мл/мин). Получали соединение 4-хлор-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (2 г, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 373,3 ($\text{M}+1$, ИЭР+)

1.42.2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 210)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 100°C , 15 ч; (b) Fe , NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 2 ч.

Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(4-нитро-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила

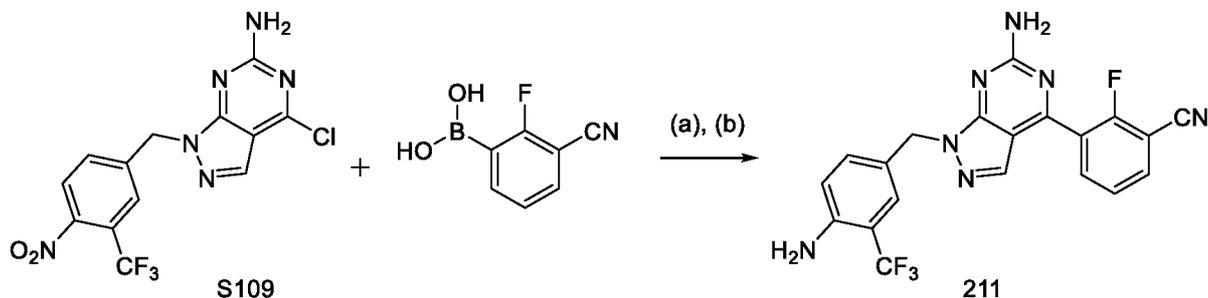
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-цианофенил)бороновой кислоты (236 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S109, или 4-хлор-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (124 мг, 0,1 экв.), K_2CO_3 (296 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана и воды с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (300 мг, выход 63%) в виде желтого маслянистого вещества. МС: $m/z = 440,1$ ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 210)

В раствор 3-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила (290 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (190 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (292 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 43%-63%, 10 мин). Получали соединение 210, или 3-[6-амино-1-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (59,98 мг, выход 21%, чистота 99,14%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 8,52$ (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,79 (t, $J =$

7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,30 (s, 2H).

Пример 1.43. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 211)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 100°C , 15 ч; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 2 ч.

Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(4-нитро-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила

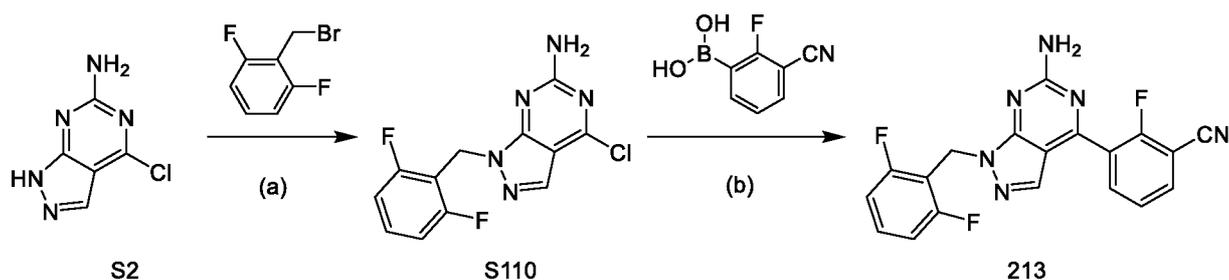
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (265 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S109, или 4-хлор-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1 экв.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (124 мг, 0,1 экв.), K_2CO_3 (296 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 15 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана и воды с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (350 мг, выход 71%) в виде желтого маслянистого вещества. МС: $m/z = 458,3$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 211)

В раствор 3-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила (300 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (183 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (280 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза:

[вода (0,225% МК)-АСN]; В%: 43%-63%, 10 мин). Получали соединение 211, или 3-[6-амино-1-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (41,58 мг, выход 15%, чистота 98,23%), в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,20 - 8,11 (m, 2H), 8,00 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,29 (s, 2H).

Пример 1.44. Получение 3-(6-амино-1-(2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 213)



Реагенты и условия: (a) K_2CO_3 , ДМАА, 80°C , 16 ч; (b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 80°C , 16 ч.

Стадия 1. Получение 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (промежуточное соединение S110)

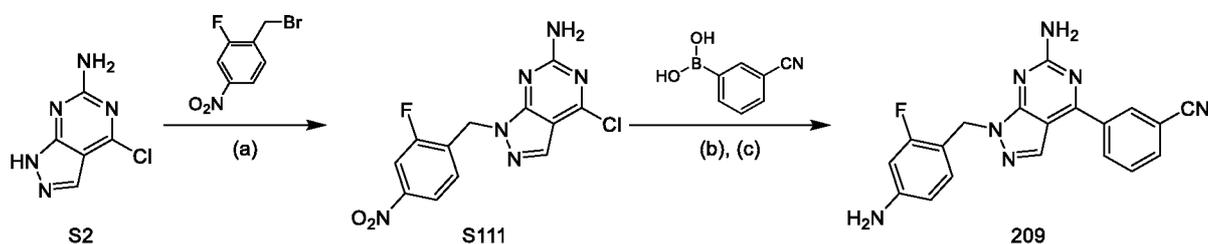
В раствор 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (8 г, 47,18 ммоль, 1 экв.) и 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола (11,72 г, 56,61 ммоль, 1,2 экв.) в ДМАА (100 мл) добавляли K_2CO_3 (13,04 г, 94,36 ммоль, 2 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 80 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 60 мл/мин). Получали промежуточное соединение S110, или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (4 г, 13,53 ммоль, выход 29%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,35 - 7,77 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,19 - 6,98 (m, 2H), 5,60 - 5,20 (m, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 213)

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (251 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S110, или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (300 мг, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (117 мг, 0,1 экв.), K_2CO_3 (280 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали

смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин). Получали соединение 213, или 3-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (118,51 мг, выход 30%, чистота 98,93%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,22 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5,45 (s, 2H).

Пример 1.45. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 209)



Реагенты и условия: (a) K₂CO₃, ДМАА, 60°C, 16 ч; (b) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 80°C, 16 ч; (c) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 3 ч.

Стадия 1. Получение 4-хлор-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (промежуточное соединение S111)

В раствор 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (5,1 г, 1 экв.) и 1-(бромметил)-2-фтор-4-нитробензола (7 г, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (8,3 г, 2 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали промежуточное соединение S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (5 г, выход 52%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H). МС: m/z = 323,3 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила

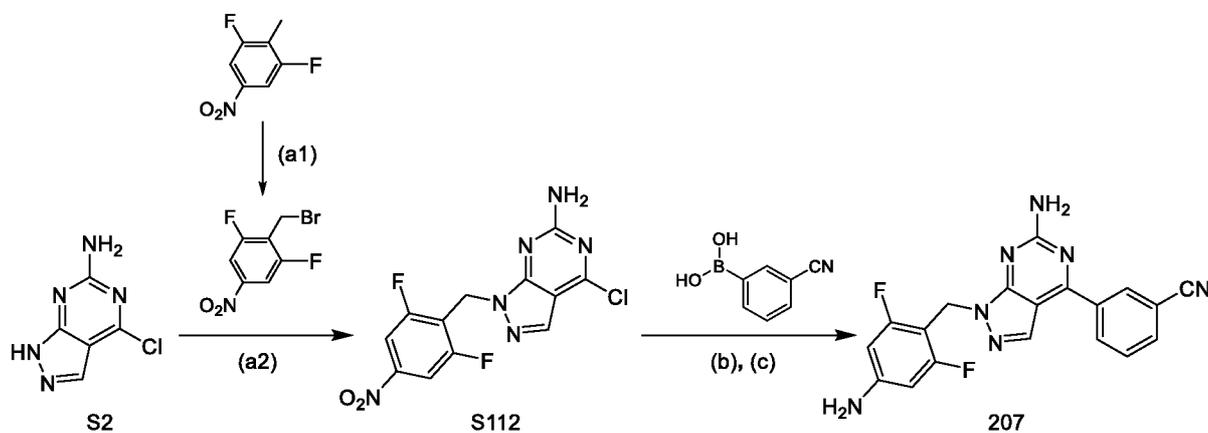
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-цианофенил)бороновой кислоты (341 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-

нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (179 мг, 0,1 экв.), K₂CO₃ (428 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (200 мг, выход 33%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,49 - 8,46 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,18 - 8,01 (m, 4H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 5,62 (s, 2H). МС: m/z = 389,9 (M+1, ИЭР+).

Стадия 3. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 209)

В раствор 3-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила (200 мг, 513,69 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (143 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (219 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 30%-50%, 10 мин). Получали соединение 209, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (36,42 мг, выход 19%, чистота 97,66%), в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,51 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,36 - 6,22 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,28 (s, 2H).

Пример 1.46. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензонитрила (соединение 207)



Реагенты и условия: (a1) NBS, AIBN, CCl₄, 90°C, 15 ч; (a2) K₂CO₃, ДМАА, 80°C, 3

ч; (b) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 2 ч, м/волн.; (c) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 1 ч.

Стадия 1. Получение 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (промежуточное соединение S112)

В раствор 1,3-дифтор-2-метил-5-нитробензола (2 г, 11,55 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрометане (50 мл) добавляли NBS (3,08 г, 17,33 ммоль, 1,5 экв.) и AIBN (190 мг, 1,16 ммоль, 0,1 экв.). Затем перемешивали смесь при 90°C в течение 15 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли ДМАА (50 мл), 4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (1,96 г, 11,55 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (3,19 г, 23,11 ммоль, 2 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. В смесь добавляли воду (130 мл) и этилацетат (130 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой этилацетатом (130 мл x 2). Объединяли органические фазы для промывки солевым раствором (150 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~30% этилацетат/петролейный эфир, расход 60 мл/мин). Получали промежуточное соединение S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (1,5 г, 4,26 ммоль, выход 37%, чистота 96,7%), в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила

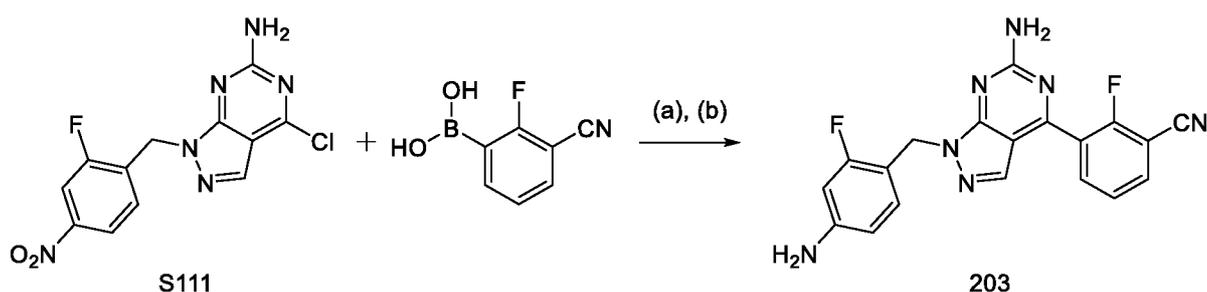
Помещали промежуточное соединение S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), (3-цианофенил)бороновую кислоту (323 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв.), K₂CO₃ (405 мг, 2,94 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (107 мг, 146,77 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксан (6 мл) и воде (2 мл) в пробирке для микроволнового реактора. Грели герметично закрытую пробирку при 110°C в течение 2 часов при микроволновом облучении. После этого в смесь добавляли воду (80 мл) и этилацетат (80 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водный слой этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (200 мг, 441,90 мкмоль, выход 30%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,49$ (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 8,06 (td, $J = 1,3, 7,8$ Гц, 1H), 7,79 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 5,55 (s, 2H). МС: $m/z = 408,0$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 3. Получение 3-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила (соединение 207)

В раствор 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрила (200 мг, 491,00 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (137 мг, 2,45 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (210 мг, 3,93 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. После этого в смесь добавляли воду (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate ХВ-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-ЭтОН (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 30%-70%, 15 мин). Получали соединение 207, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]бензонитрил (62,95 мг, 163,33 мкмоль, выход 33%, чистота 97,91%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 8,49$ (t, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,45 (td, $J = 1,4, 7,9$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (td, $J = 1,3, 7,7$ Гц, 1H), 7,79 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,30 - 6,06 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

Пример 1.47. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 203)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , ЭтОН/ H_2O , 80°C , 3 ч.

Стадия 1. Получение 3-(6-амино-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила

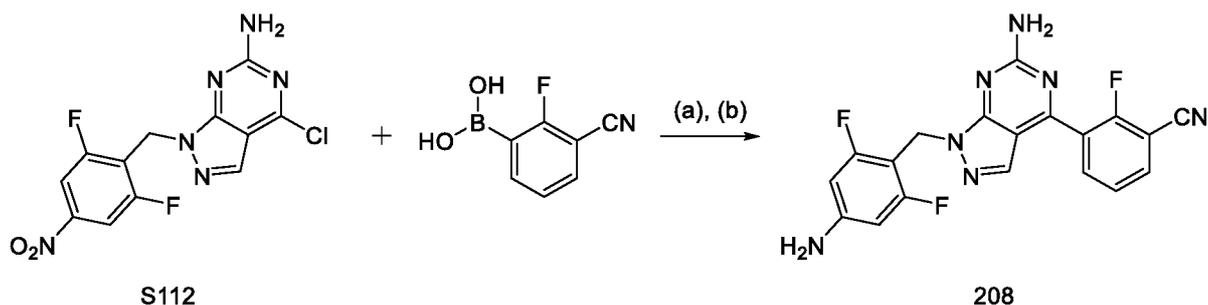
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (383 мг, 2,33 ммоль, 1,5 экв.), промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-

[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (179 мг, 0,1 экв.), K₂CO₃ (428 мг, 2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (300 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 407,9 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 203)

В раствор 3-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила (209 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (143 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (219 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 33%-53%, 10 мин), получали целевое соединение с чистотой 80%, затем очищали остаток путем второй процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 22%-52%, 7 мин). Получали соединение 203, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (62,37 мг, выход 31%, чистота 97,4%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,31 - 6,28 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,27 (s, 2H).

Пример 1.48. Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 208)



Реагенты и условия: (а) Pd(dppf)Cl₄, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 1 ч.

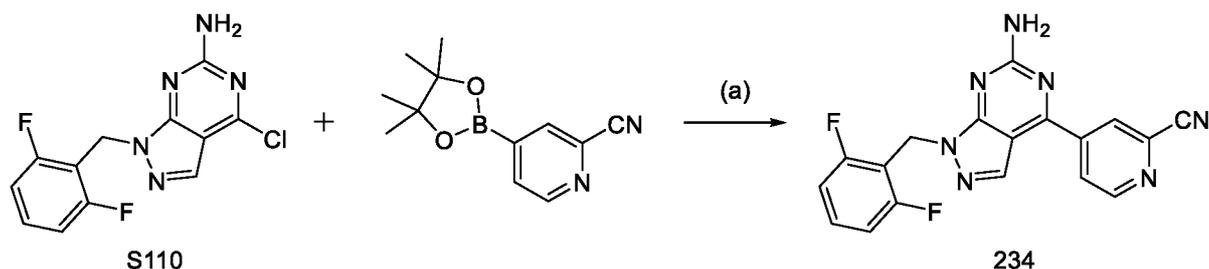
Стадия 1. Получение 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила

В раствор промежуточного соединения S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.) в воде (2 мл) и диоксане (8 мл) добавляли (3-циано-2-фторфенил)бороновую кислоту (300 мг, 1,82 ммоль, 1,55 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 117,41 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (325 мг, 2,35 ммоль, 2 экв.). Затем перемешивали смесь при 110°C в течение 15 часов. После этого концентрировали смесь в вакууме с получением остатка и очищали путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 20~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин.). Получали соединение 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (140 мг, 322,25 мкмоль, выход 27%, чистота 97,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,54 (s, 2H). MS: m/z = 426,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2: Получение 3-(6-амино-1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (соединение 208)

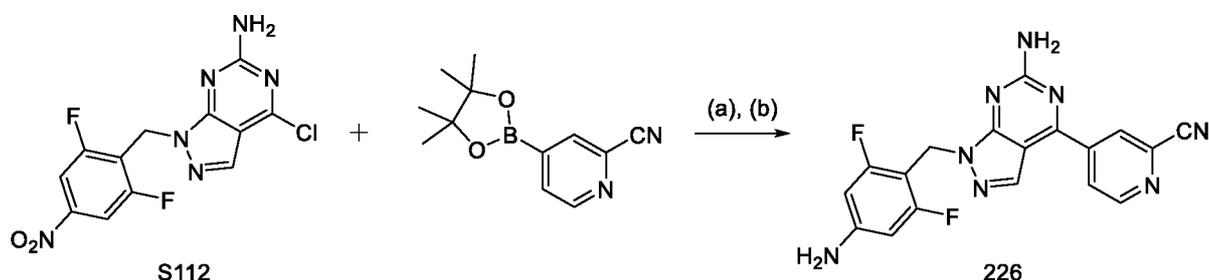
В раствор 3-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила (140 мг, 329,16 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (92 мг, 1,65 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (140 мг, 2,63 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 1 часа. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. В смесь добавляли воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; V%: 35%-75%, 15 мин). Получали соединение 208, или 3-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрил (44,01 мг, 109,41 мкмоль, выход 33%, чистота 98,28%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,14 (dd, J = 6,7, 7,7 Гц, 2H), 7,93 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,27 - 6,07 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

Пример 1.49. Получение 4-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-

d]пиридин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 234)

Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 80°C, 16 ч.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S110, или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиридин-6-амина (300 мг, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (279 мг, 1,2 экв.), K₂CO₃ (279 мг, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (74 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 38%-58%, 10 мин). Получали соединение 234, или 4-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (124,39 мг, выход 34%, чистота 99,96%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,96 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,47 (s, 2H).

Пример 1.50. Получение 4-(6-амино-1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)пиколинитрила (соединение 226)

Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 80°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 4-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила

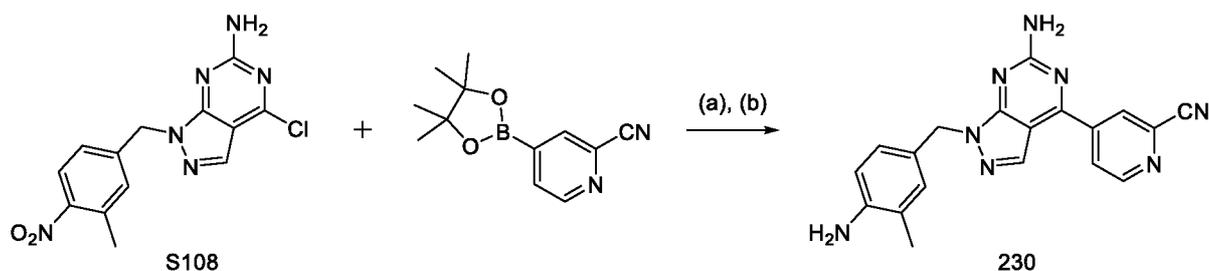
В раствор промежуточного соединения S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-

нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.), в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрил (540 мг, 2,35 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 117,41 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (325 мг, 2,35 ммоль, 2 экв.). Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 15 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~60% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение 4-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (300 мг, 625,68 мкмоль, выход 53%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,96 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,7, 5,1 Гц, 1H), 8,09 (ушир.d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,28 (ушир.s, 2H), 5,56 (s, 2H). MS: m/z = 409,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 226)

В смесь 4-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (300 мг, 734,72 мкмоль, 1 экв.) в воде (3 мл) и этаноле (9 мл) добавляли железную пыль (205 мг, 3,67 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (314 мг, 5,88 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-этанол (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 30%-70%, 15 мин). Получали соединение 226, или 4-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (70,80 мг, 178,73 мкмоль, выход 24%, чистота 95,51%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,96 (dd, J = 0,8, 5,1 Гц, 1H), 8,58 (dd, J = 0,8, 1,6 Гц, 1H), 8,46 - 8,24 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,29 - 6,08 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,26 (s, 2H).

Пример 1.51. Получение 4-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила (соединение 230)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 3 ч.

Стадия 1. Получение 4-(6-амино-1-(3-метил-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила

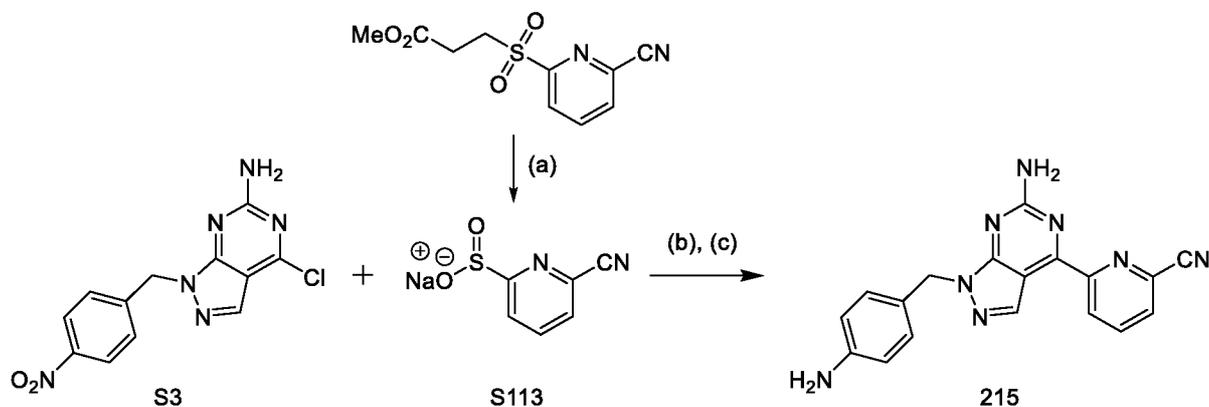
Трижды дегазировали и продували N₂ смесь промежуточного соединения S108, или 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (500 мг, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (541 мг, 1,5 экв.), K₂CO₃ (433 мг, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (114 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 4-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (500 мг, выход 82,49%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,99 (dd, J = 0,7, 5,1 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,7, 5,1 Гц, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,07 (m, 3H), 5,68 - 5,49 (m, 2H), 2,49 - 2,47 (m, 3H). МС: m/z = 387,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила (соединение 230)

В раствор 4-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (400 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (289 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (443 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 15%-45%, 11,5 мин). Получали соединение 230, или 4-[6-амино-1-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (41,4 мг, выход 7%, чистота 95,38%), в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,97 (dd, J = 0,6, 5,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 1,7, 5,1 Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

Пример 1.52. Получение 6-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 215)



Реагенты и условия: (a) NaOMe, MeOH, 25°C, 0,5 ч; (b) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, СузР, диоксан, 120°C, 16 ч; (c) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 3 ч.

Стадия 1. Получение (6-циано-2-пиридил)сульфината натрия (промежуточное соединение S113)

В раствор метоксида натрия (212 мг, 1 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли метил-3-[(6-циано-2-пиридил)сульфонил]пропаноат (1 г, 1 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления метанола с получением остатка. Получали неочищенное промежуточное соединение S113, или (6-циано-2-пиридил)сульфинат натрия (1 г, неочищенный), в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/z = 167,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила

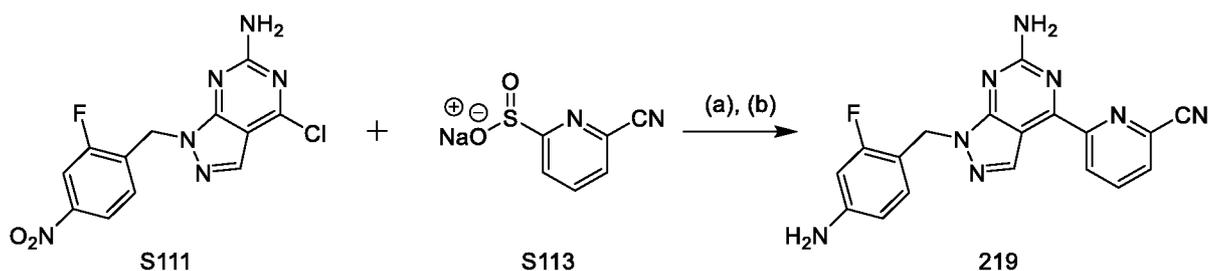
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S113, или 4-хлор-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1 экв.), (6-циано-2-пиридил)сульфината натрия (374 мг, 1,2 экв.), ацетата палладия (36 мг, 0,1 экв.), СузР (92 мг, 32 0,2 экв.) и K₂CO₃ (453 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 70~100%

этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 6-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (200 мг, 504,92 мкмоль, выход 31%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,66 (dd, J = 1,3, 8,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,64 (s, 2H). МС: m/z = 373,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 3. Получение 6-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 215)

В раствор 6-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (150 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (230 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 10%-40%, 11,5 мин), получали целевое соединение с чистотой 89%, повторно очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)]); В%: 20%-60%, 15 мин), получали целевое соединение с чистотой 91%. Затем очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 16%-46%, 10 мин). Получали соединение 215, или 6-[6-амино-1-[(4-аминофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (21,55 мг, выход 11%, чистота 98,25%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,94 (ушир.d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,48 (ушир.d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,03 (s, 2H).

Пример 1.53. Получение 6-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 219)



Реагенты и условия: (а) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 16 ч; (с) Fe, NH₄Cl, ТГФ/H₂O, 80°C, 4 ч.

Стадия 1. Получение 6-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила

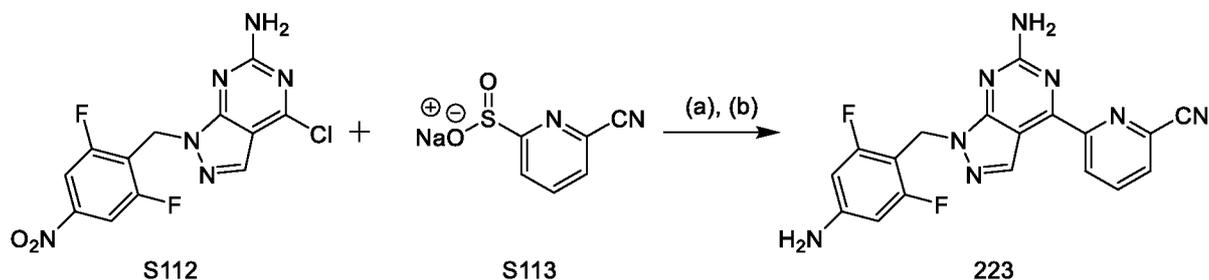
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S113, или (6-циано-2-пиридил)сульфината натрия (495,01 мг, 2,60 ммоль, 1,2 экв.), промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (700 мг, 2,17 ммоль, 1 экв.), ацетата палладия (48,70 мг, 216,93 мкмоль, 0,1 экв.), Cu₃P (121,67 мг, 433,86 мкмоль, 140,66 мкл, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (599,64 мг, 4,34 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 10~50% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 6-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (220 мг, 503,88 мкмоль, выход 26%, чистота 89,4%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,66 (dd, J = 1,1, 7,9 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 2,3, 9,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,64 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 6-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 219)

В смесь 6-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (200 мг, 512,39 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и воде (2 мл) добавляли железную пыль (143 мг, 2,56 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (219,27 мг, 4,10 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 4 часов. Фильтровали реакцию смесь и к фильтрату добавляли 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединяли органические слои для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-ЕтОН (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 35%-75%, 15 мин). Получали соединение 219, или 6-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (56,69 мг, 151,63 мкмоль, выход 30%, чистота 96,38%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,65 (dd, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,95 - 6,79

(m, 1H), 6,31 (dd, $J = 1,8, 5,4$ Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,29 (s, 2H).

Пример 1.54. Получение 6-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 223)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 16 ч; (c) Fe, NH₄Cl, ТГФ/Н₂O, 80°C, 5 ч.

Стадия 1. Получение 6-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила

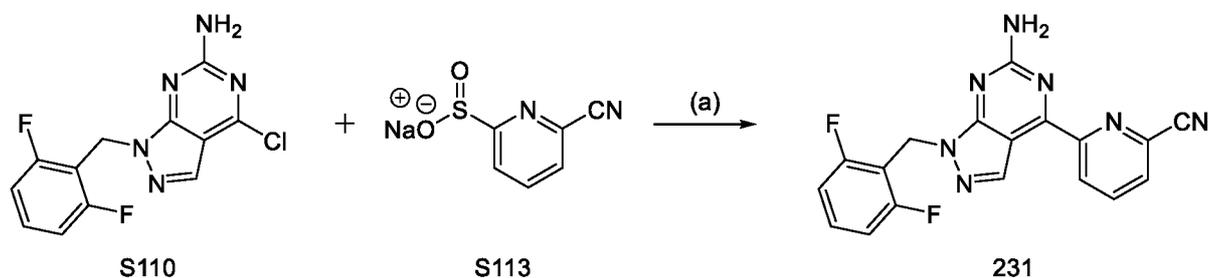
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S113, или 6-циано-2-сульфината натрия (530 мг, 2,79 ммоль, 2 экв.), промежуточного соединения S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (470 мг, 1,38 ммоль, 0,99 экв.), ацетата палладия (31 мг, 139,36 мкмоль, 0,1 экв.), Cu₃P (78 мг, 278,72 мкмоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (385 мг, 2,79 ммоль, 2 экв.) в диоксане (15 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 30~60% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение 6-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (180 мг, 290,95 мкмоль, выход 21%, чистота 66%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,65 (dd, $J = 1,1, 8,0$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,57 (s, 2H). МС: m/z = 409,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (соединение 223)

В смесь 6-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (180 мг, 290,95 мкмоль, чистота 66%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и воде (3 мл) добавляли железную пыль (81 мг, 1,45 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (124 мг, 2,33 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 5 часов. Фильтровали реакционную смесь и к фильтрату добавляли насыщенный водный раствор

NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate ХВ-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 40%-80%, 10 мин). Получали соединение 223, или 6-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (24,24 мг, 60,94 мкмоль, выход 21%, чистота 95,11%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,65 (dd, J = 0,9, 8,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,18 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,27 (s, 2H).

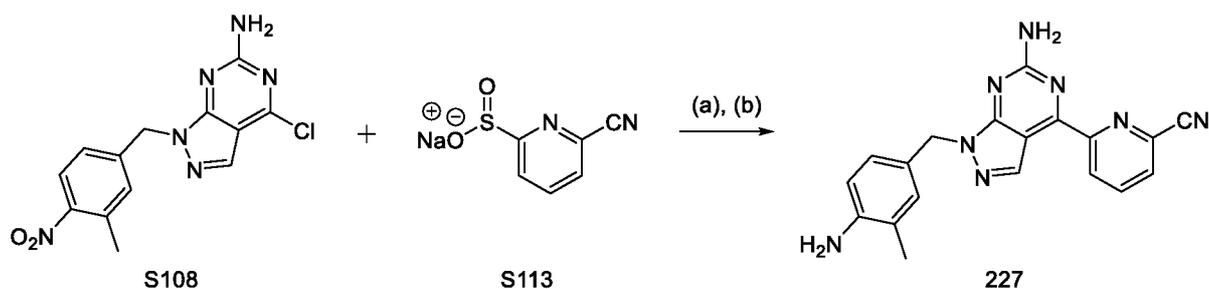
Пример 1.55. Получение 6-(6-амино-1-(2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 231)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 10 ч, м/волн.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (6-циано-2-пиридил)сульфината натрия (231 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S110, или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (300 мг, 1 экв.), ацетата палладия (23 мг, 0,1 экв.), Cu₃P (57 мг, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (280 мг, 2 экв.) в диоксане (2 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 10 часов в условиях микроволнового облучения. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 37%-67%, 11 мин). Получали соединение 231, или 6-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (70,52 мг, выход 18%, чистота 95,65%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,65 (dd, J = 1,0, 8,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H).

Пример 1.56. Получение 6-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 227)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 6-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила

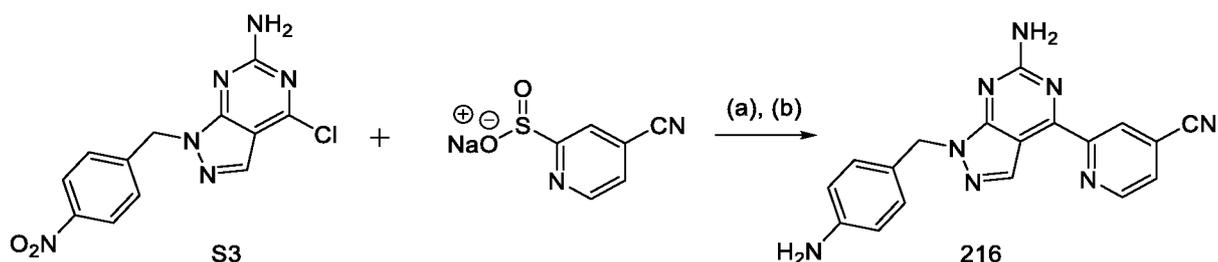
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S113, или (6-циано-2-пиридил)сульфината натрия (356 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S108, или 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (500 мг, 1 экв.), ацетата палладия (35 мг, 0,1 экв.), Cu₃P (88 мг, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (433 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 24 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 50~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 6-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (300 мг, выход 40%, чистота 81%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,66 (dd, J = 1,1, 7,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). МС: m/z = 387,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 6-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила (соединение 227)

В раствор 6-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (311 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (225 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (344 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; V%: 10%-40%, 11,5 мин), получали целевое

соединение с чистотой 88%, повторно очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 15%-55%, 15 мин), получали целевое соединение с чистотой 90%. Затем очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 15%-55%, 15 мин), получали целевое соединение с чистотой 91%. Наконец, очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 21%-51%, 10 мин). Получали соединение 227, или 6-[6-амино-1-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (30,69 мг, выход 10%, чистота 98,87%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,65 (dd, J = 1,1, 8,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 1,9, 8,1 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

Пример 1.57. Получение 2-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила (соединение 216)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 2-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила

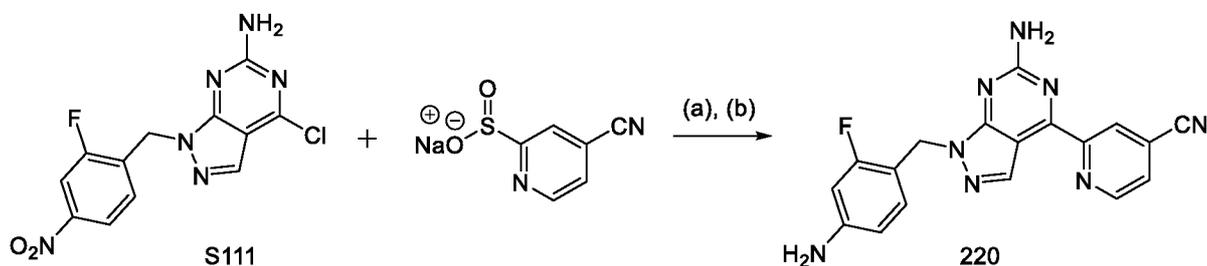
Трижды дегазировали и продували азотом смесь 4-цианопиридин-2-сульфината натрия (298 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S3, или 4-хлор-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1 экв.), ацетата палладия (29 мг, 0,1 экв.), Cu₃P (73 мг, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (362 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 70-90% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 2-[6-амино-1-[(4-

нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (300 мг, выход 55%, чистота 89%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 373,1$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 2-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила (соединение 216)

В раствор 2-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (300 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (225 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (345 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин), получали целевое соединение с чистотой 80%. Затем очищали остаток путем 2-й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)]); В%: 15%-55%, 15 мин), получали целевое соединение с чистотой 80%. Наконец, очищали остаток путем 3-й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 17%-47%, 10 мин). Получали соединение 216, или 2-[6-амино-1-[(4-аминофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (23,18 мг, выход 8%, чистота 95,02%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 9,54$ (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,92 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,63 - 6,37 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s, 2H). МСВР-ВП: 343,1408.

Пример 1.58. Получение 2-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила (соединение 220)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , Cu_3P , диоксан, 120°C , 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60°C , 1 ч.

Стадия 1. Получение 2-(6-амино-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила

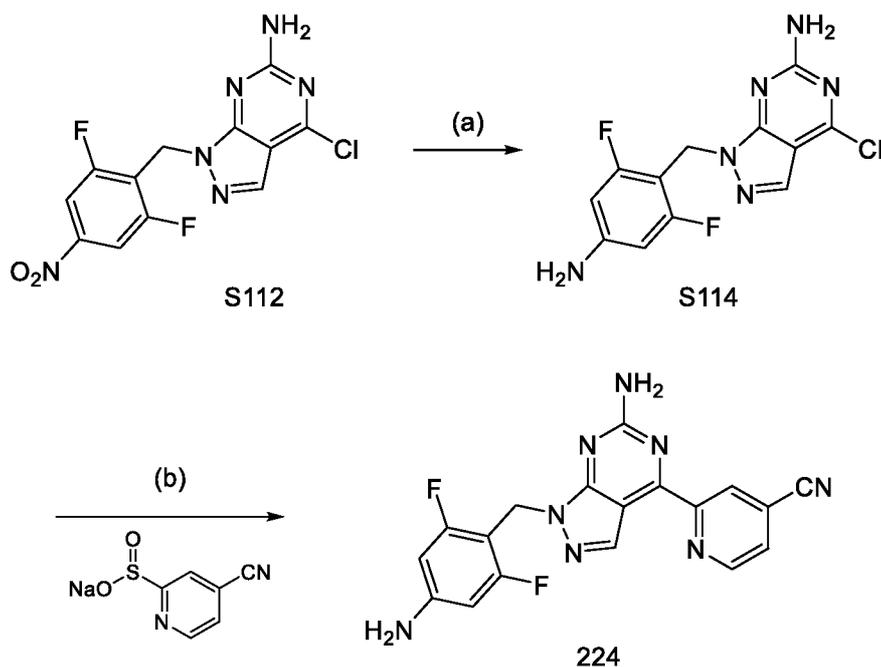
Трижды дегазировали и продували азотом смесь 4-цианопиридин-2-сульфината натрия (424 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (600 мг, 1 экв.), ацетата палладия (41 мг, 0,1 экв.), СузР (104 мг, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (513 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 70-90% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 2-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (300 мг, выход 41%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,13 - 9,06 (m, 1H), 8,68 (dd, J = 0,9, 1,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 2,3, 9,9 Гц, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 4,9 Гц, 1H), 8,03 (dd, J = 2,1, 8,5 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,63 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 2-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинитрила (соединение 220)

В раствор 2-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (300 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (214 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (328 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH, колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$)]]; В%: 15%-55%, 15 мин (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$); В%: 30%-70%, 15 мин), получали целевое соединение с чистотой 90% после процедуры препаративной ВЭЖХ, очищали остаток путем 2^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% гидроксид аммония)]]; В%: 30%-70%, 15 мин). Получали соединение 220, или 2-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (33,67 мг, 89,81 мкмоль, чистота 96,12%), в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,08 (dd, J = 0,7, 5,0 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 5,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,88 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,33 - 6,30 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,29 (s, 2H).

Пример 1.59. Получение 2-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-

**дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила
(соединение 224)**



Реагенты и условия: (a) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 3 ч; (b) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, PCy₃, диоксан, 120°C, 16 ч.

Стадия 1. Получение 1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (промежуточное соединение S114)

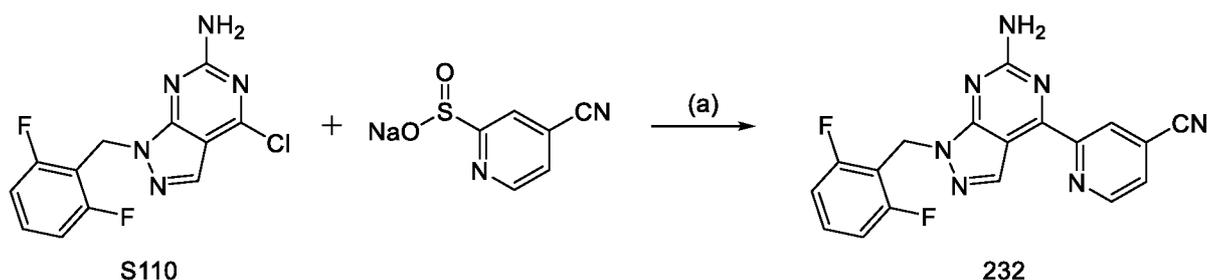
В смесь промежуточного соединения S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (700 мг, 1,38 ммоль, чистота 67%, 1 экв.), в воде (3 мл) и этаноле (10 мл) добавляли железную пыль (385 мг, 6,88 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (590 мг, 11,01 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. В смесь добавляли в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические слои для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃-H₂O)]; В%: 20%-60%, 15 мин). Получали промежуточное соединение S114, или 1-(4-амино-2,6-дифторбензил)-4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (400 мг, 1,03 ммоль, выход 75%, чистота 88%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,92 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,25 - 6,09 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 5,18 (s, 2H).

Стадия 2. Получение 2-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 224)

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (4-циано-2-пиридил)сульфината

натрия (550 мг, 2,89 ммоль, 2,55 экв.), промежуточного соединения S114, или 1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]-4-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1,13 ммоль, чистота 88%, 1 экв.), ацетата палладия (25 мг, 113,30 мкмоль, 0,1 экв.), Cu_3P (63 мг, 226,59 мкмоль, 73,46 мкл, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (313 мг, 2,27 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 20~40% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 224, или 2-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (70 мг, 181,87 мкмоль, выход 16%, чистота 98,30%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,07$ (dd, $J = 0,8, 5,0$ Гц, 1H), 8,67 (dd, $J = 0,9, 1,5$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,7, 5,0$ Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,27 - 6,11 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,26 (s, 2H).

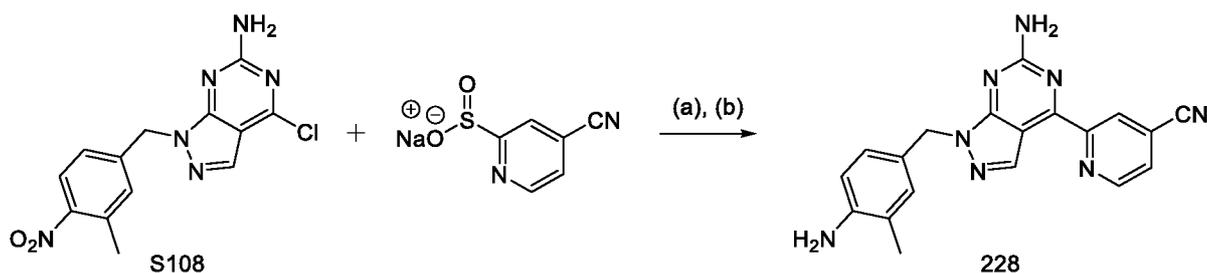
Пример 1.60. Получение 2-(6-амино-1-(2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила (соединение 232)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , Cu_3P , диоксан, 120°C, 16 ч.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия (232 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S110, или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (300 мг, 1 экв.), ацетата палладия (23 мг, 0,1 экв.), Cu_3P (57 мг, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (281 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 43%-63%, 10 мин). Получали соединение 232, или 2-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (66,33 мг, выход 18%, чистота 99,34%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,06$ (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,47 (s, 2H).

Пример 1.61. 2-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрил (соединение 228)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, K₂CO₃, Cu₃P, диоксан, 120°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 2-(6-амино-1-(3-метил-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила

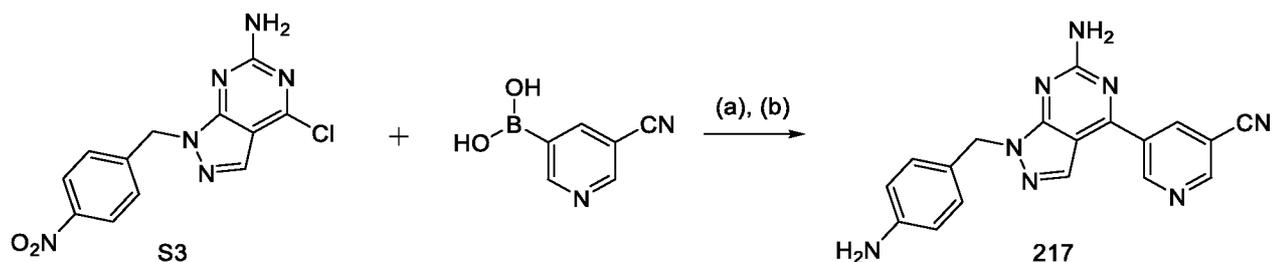
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (4-циано-2-пиридил)сульфината натрия (215 мг, 1,2 экв.), промежуточного соединения S108, или 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (300 мг, 1 экв.), ацетата палладия (21 мг, 0,1 экв.), Cu₃P (52 мг, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (260 мг, 2 экв.) в диоксане (5 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 24 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 50~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 2-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (200 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 387,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 2-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)изоникотинонитрила (соединение 228)

В раствор 2-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (200 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (145 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (221 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин), получали целевое соединение с чистотой 80% после процедуры ВЭЖХ, очищали остаток путем 2^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 16%-46%, 10 мин). Получали соединение 228, или 2-[6-амино-1-[(4-амино-3-

метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (19,65 мг, выход 10%, чистота 96,15%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,08 (dd, J = 0,8, 4,9 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 0,9, 1,6 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 5,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 1,9, 8,1 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 1,98 (s, 3H).

Пример 1.62. Получение 5-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинонитрила (соединение 217)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/Н₂О, 110°С, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, ТГФ/Н₂О, 60°С, 3 ч.

Стадия 1. Получение 5-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинонитрила

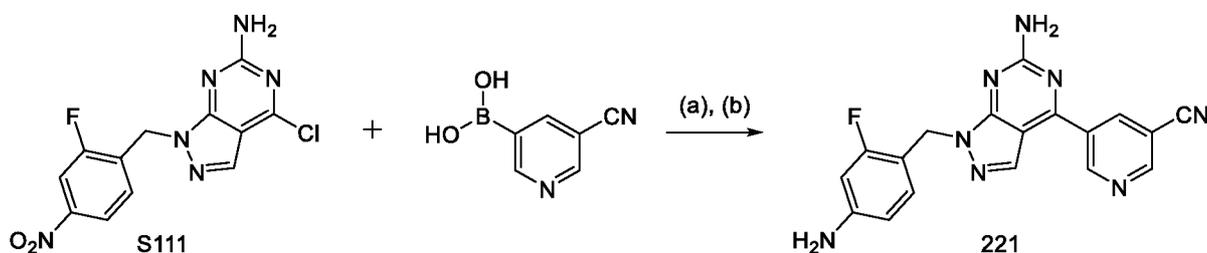
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (583 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S3, или 4-хлор-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (800 мг, 1 экв.), K₂CO₃ (726 мг, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (192 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 110°С в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 24 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 5-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (800 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,63 - 9,52 (m, 1H), 9,37 - 9,31 (m, 2H), 9,25 - 9,23 (m, 1H), 9,15 - 9,12 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 5,65 - 5,60 (m, 2H). МС: m/z = 373,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинонитрила (соединение 217)

В раствор 5-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (300 мг, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (224 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (344 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°С в

течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления ТГФ и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 10%-40%, 11,5 мин). Получали соединение 217, или 5-[6-амино-1-[(4-аминофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (27,63 мг, выход 7%, чистота 98,17%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,54 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,92 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,63 - 6,37 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s, 2H).

Пример 1.63. Получение 5-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 221)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 2 ч.

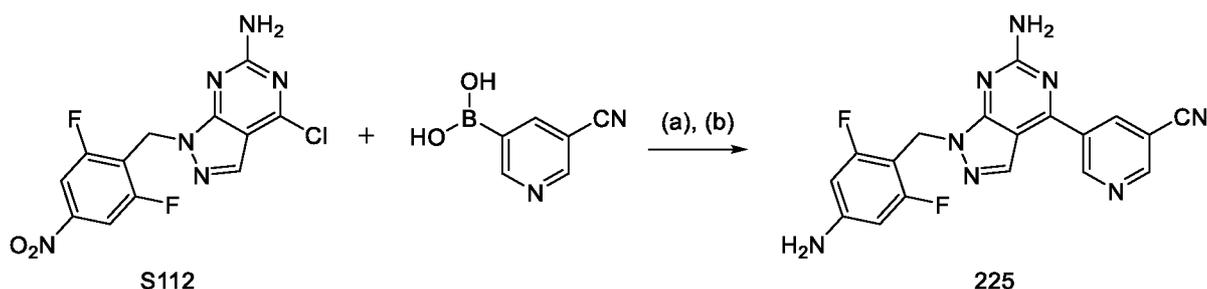
Стадия 1. Получение 5-(6-амино-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (343 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (500 мг, 1 экв.), K_2CO_3 (428 мг, 2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (113 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 30 мл/мин). Получали соединение 5-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (300 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/z = 390,9 ($\text{M}+1$, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинитрила (соединение 221)

В раствор 5-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (300 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (214 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (328 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 13%-43%, 11,5 мин). Получали соединение 221, или 5-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (37,61 мг, выход 13%, чистота 94,57%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,54 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,91 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,90 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,29 (s, 2H).

Пример 1.64. Получение 5-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 225)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 100°C, 15 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 80°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 5-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила

В раствор промежуточного соединения S112, или 4-хлор-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.), в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли (5-циано-3-пиридил)бороновую кислоту (346 мг, 2,34 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (86 мг, 117,00 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (323 мг, 2,34 ммоль, 2 экв.). Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 15 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 0~60% этилацетат/петролейный эфир, расход 50 мл/мин). Получали соединение 5-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-

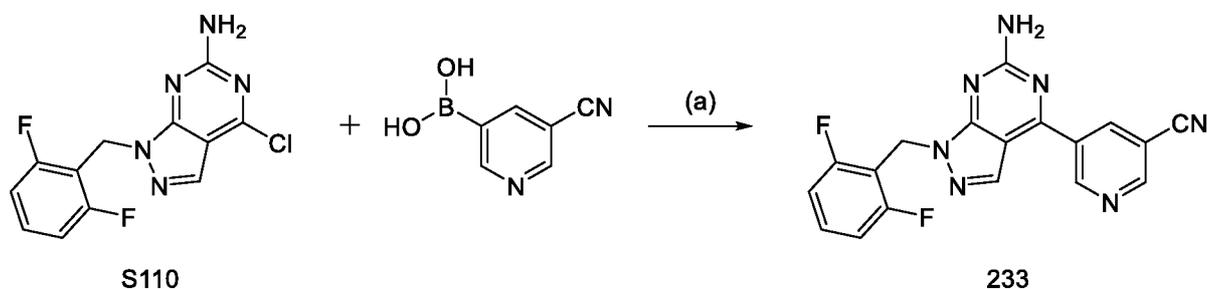
нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (400 мг, 852,27 мкмоль, выход 73%, чистота 87%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,89 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,23 (s, 2H), 5,55 (s, 2H). МС: m/z = 409,0 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (соединение 225)

В смесь 5-[6-амино-1-[(2,6-дифтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (400 мг, 979,62 мкмоль, 1 экв.) в воде (3 мл) и этаноле (9 мл) добавляли железную пыль (274 мг, 4,90 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (420 мг, 7,84 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Затем в смесь добавляли воду (30 мл), после чего экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)]); В%: 30%-70%, 15 мин) с получением неочищенного продукта. Повторно очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ultimate XB-CN 250*50*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)]); В%: 25%-65%, 15 мин).

Получали соединение 225, или 5-[6-амино-1-[(4-амино-2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (113,05 мг, 297,07 мкмоль, выход 30%, чистота 99,42%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,52 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,21 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,89 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,18 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 5,25 (s, 2H).

Пример 1.65. Получение 5-(6-амино-1-(2,6-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинитрила (соединение 233)

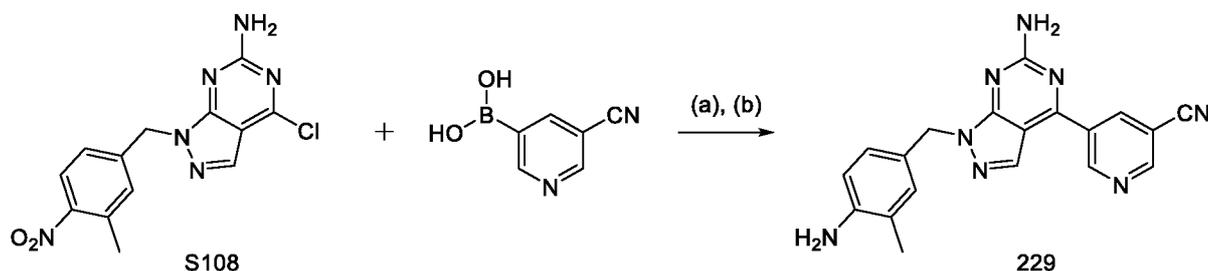


Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 16 ч.

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S110,

или 4-хлор-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (400 мг, 1 экв.), (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (300 мг, 1,5 экв.), K_2CO_3 (373 мг, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (99 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при $110^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 45%-65%, 10 мин), получали целевое соединение с чистотой 80%, затем очищали его путем второй процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 31%-61%, 10 мин). Получали соединение 233, или 5-[6-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (69,15 мг, выход 14%, чистота 97,76%), в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,96 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,47 (s, 2H).

Пример 1.66. Получение 5-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинитрила (соединение 229)



Реагенты и условия: (a) $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3 , диоксан, $110^\circ C$, 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , $60^\circ C$, 2 ч.

Стадия 1. Получение 5-(6-амино-1-(3-метил-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинитрила

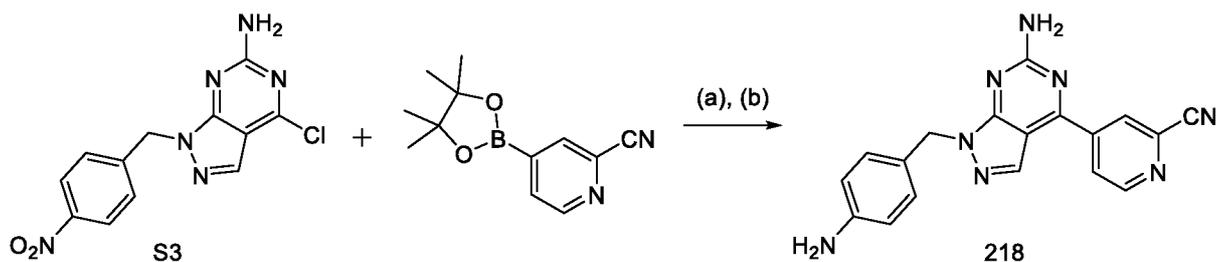
Трижды дегазировали и продували азотом смесь (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (208 мг, 1,5 экв.), промежуточного соединения S108, или 4-хлор-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (300 мг, 1 экв.), K_2CO_3 (260 мг, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (68,87 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл), а затем перемешивали смесь при $110^\circ C$ в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 24 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 5-[6-амино-1-[(3-

метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (300 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. МС: $m/z = 386,9$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 5-(6-амино-1-(4-амино-3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)никотинонитрила (соединение 229)

В раствор 5-[6-амино-1-[(3-метил-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (400 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (289 мг, 5 экв.) и NH_4Cl (443 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-ACN]; В%: 12%-42%, 10 мин), получали целевое соединение с чистотой 92%, затем очищали смесь путем 2^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 14%-44%, 11,5 мин). Получали соединение 229, или 5-[6-амино-1-[(4-амино-3-метилфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-3-карбонитрил (58,12 мг, выход 15%, чистота 97,57%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,53$ (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 9,22 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,91 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

Пример 1.67. Получение 4-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 218)



Реагенты и условия: (a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 110°C , 16 ч; (b) Fe, NH_4Cl , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 2 ч.

Стадия 1. Получение 4-(6-амино-1-(4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S3, или 4-хлор-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (800 мг, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (906 мг, 1,5 экв.), K_2CO_3 (725 мг, 2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (192 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а

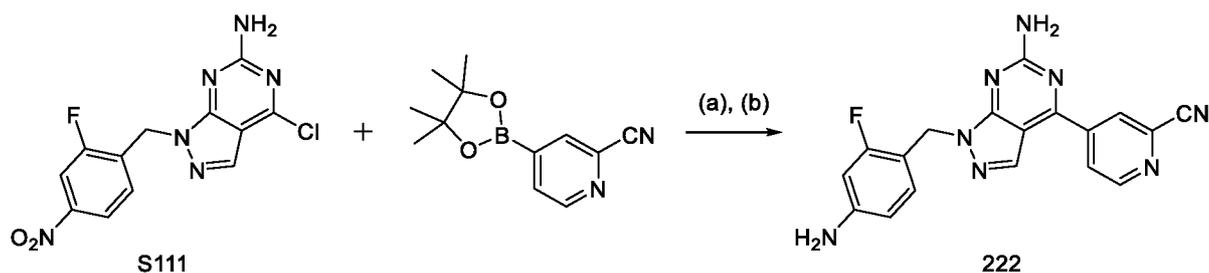
затем перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния Sepa Flash®, элюент с градиентом 30~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 4-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (500 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,05 - 8,94 (m, 1H), 8,84 - 8,71 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 1,8, 5,1 Гц, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 5,67 - 5,61 (m, 2H). МС: m/z = 372,9 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-(6-амино-1-(4-аминобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 218)

В раствор 4-[6-амино-1-[(4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (300 мг, 1 экв.) в воде (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли железную пыль (224 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (344 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. После этого концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления этанола и воды с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 12%-42%, 11,5 мин), получали целевое соединение с чистотой 80%, затем очищали остаток путем 2^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 16%-46%, 8 мин). Получали соединение 218, или 4-[6-амино-1-[(4-аминофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (52,04 мг, выход 18%, чистота 95,28%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,97 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 1,6, 5,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,48 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s, 2H).

Пример 1.68. Получение 4-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинонитрила (соединение 222)



Реагенты и условия: (a) Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 2 ч.

Стадия 1. Получение 4-(6-амино-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила

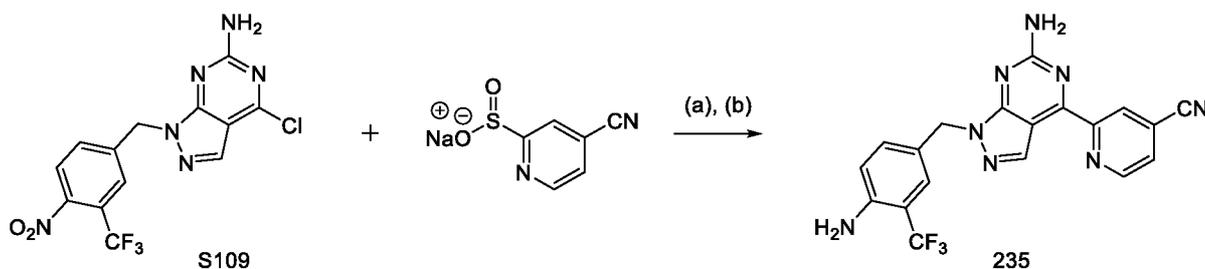
Трижды дегазировали и продували азотом смесь промежуточного соединения S111, или 4-хлор-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (1 г, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (784 мг, 1,1 экв.), K₂CO₃ (856 мг, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (226 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления диоксана с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash®, элюент с градиентом 0~80% этилацетат/петролейный эфир, расход 35 мл/мин). Получали соединение 4-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (1 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,98 (dd, J = 0,7, 5,1 Гц, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 1,7, 5,1 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 5,63 (s, 2H). МС: m/z = 391,1 (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 4-(6-амино-1-(4-амино-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиколинитрила (соединение 222)

В раствор 4-[6-амино-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрила (500 мг, 1 экв.) в этаноле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли железную пыль (357 мг, 5 экв.) и NH₄Cl (548 мг, 8 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 15%-45%, 11,5 мин), получали целевое соединение с чистотой 79%, очищали остаток путем 2^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин), получали целевое соединение с чистотой 81%. Наконец, очищали остаток путем 3^й процедуры препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония (об./об.))-ACN]; В%: 16%-46%, 11,5 мин). Получали соединение 222, или 4-[6-амино-1-[(4-амино-2-фторфенил)метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-2-карбонитрил (31,41 мг, чистота 95,76%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) $\delta = 8,97$ (dd, $J = 0,8, 5,1$ Гц, 1H), $8,60$ (dd, $J = 0,8, 1,7$ Гц, 1H), $8,44$ (s, 1H), $8,40$ (dd, $J = 1,8, 5,1$ Гц, 1H), $7,19$ (s, 2H), $6,89$ (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), $6,37 - 6,24$ (m, 2H), $5,46 - 5,37$ (m, 2H), $5,32 - 5,22$ (m, 2H).

Пример 1.69. Получение 2-[6-амино-1-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 235)



Реагенты и условия: (a) Pd(OAc)₂, Cu₃P, K₂CO₃, диоксан, 120°C, 16 ч; (b) Fe, NH₄Cl, EtOH/H₂O, 60°C, 8 ч.

Стадия 1. Получение 2-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила

Трижды дегазировали и продували азотом смесь 4-цианопиридин-2-сульфината натрия (420 мг, 2,21 ммоль, 2 экв.), промежуточного соединения S109, или 4-хлор-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (435 мг, 1,10 ммоль, чистота 94,74%, 1 экв.), ацетата палладия (25 мг, 110,49 мкмоль, 0,1 экв.), Су₃P (62 мг, 220,98 мкмоль, 71,64 мкл, 0,2 экв.) и К₂СО₃ (305 мг, 2,21 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл), а затем перемешивали смесь при 120°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флеш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флеш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash®, элюент с градиентом 30~60% этилацетат/петролейный эфир, расход 40 мл/мин). Получали соединение 2-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (160 мг, 354,13 мкмоль, выход 32%, чистота 97,46%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) $\delta = 9,09$ (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), $8,68$ (s, 1H), $8,57$ (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), $8,17 - 8,04$ (m, 2H), $7,96$ (s, 1H), $7,60$ (dd, $J = 1,2, 8,4$ Гц, 1H), $7,20$ (s, 2H), $5,69$ (s, 2H). МС: $m/z = 441,1$ (M+1, ИЭР+).

Стадия 2. Получение 2-[6-амино-1-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (соединение 235)

В раствор 2-[6-амино-1-[[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрила (150 мг, 340,65 мкмоль, 1 экв.) в этаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли железную пыль (95 мг, 1,70 ммоль, 5 экв.) и NH_4Cl (146 мг, 2,73 ммоль, 8 экв.). Затем перемешивали смесь при 60°C в течение 8 часов. Фильтровали реакцию смесь, к фильтрату добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединяли органические фазы для сушки над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм; подвижная фаза: [гексан-этанол (0,1% гидроксид аммония)]; В%: 20%-60%, 15 мин). Получали соединение 235, или 2-[6-амино-1-[[4-амино-3-(трифторметил)фенил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-карбонитрил (76,29 мг, 180,52 мкмоль, выход 53%, чистота 97,10%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,08$ (dd, $J = 0,7, 5,0$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,6, 5,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 1,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,31 (s, 2H).

Пример 2. Оценка пуриновых соединений

2.1. Исследование SPA связывания рецептора A2A (A2AR)

Общий способ

Взвешивали исследуемое соединение, затем растворяли в 100% ДМСО для получения 20 мМ маточного раствора. Разбавляли маточный раствор при помощи ДМСО в 100X конечной концентрации, а затем использовали полученный раствор в ДМСО для проведения 3-кратного последовательного разбавления с получением всего 12 концентраций в ДМСО. Разбавляли полученные после последовательного разбавления растворы в 10 раз буфером для исследования для получения рабочей концентрации. Определяли значения IC_{50} соединений в исследовании SPA (сцинтилляционное исследование сближения) связывания A2AR (рекомбинантный аденозиновый рецептор A2A человека из клеток HKE293) с использованием $[^3\text{H}]$ SCH58261 в качестве радиолиганда. Готовили буфер для исследования с использованием DPBS, содержащего 10 мМ MgCl_2 . Переносили по 5 мкл рабочих растворов соединения (всего 12 концентраций, начиная от 1 или 3 мкМ, разбавление 1/3) в лунки с использованием 12-канальной пипетки. Предварительно инкубировали мембрану A2AR с аденозиндеаминой в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли гранулы SPA и инкубировали суспензионную смесь мембрана-гранулы в течение 30 минут при комнатной температуре на роторном смесителе. Инициировали реакцию, добавляя в каждую лунку по 25 мкл суспензии мембрана-гранулы, содержащей 0,04 мг/мл мембраны A2aR, 0,024 мг/мл аденозиндеамины и 4 мг/мл гранул SPA, и по 20 мкл 7,5

нМ раствора [3Н] SCH58261 радиолиганда. Конечная концентрация ДМСО в исследовании SPA связывания A2AR составляла 1%. Закрывали планшеты и инкубировали в течение 1 часа при 27°C при интенсивном перемешивании на встряхивателе планшетов. Через 1 час центрифугировали планшет (1000 об/мин, 1 мин) и оставляли планшет для отстаивания на 5 минут перед подсчетом. Измеряли сигнал излучения при помощи Microbeta2. Использовали считанное значение сигнала для вычисления значений IC₅₀ соединения. Неспецифическое связывание относится к лункам, содержащим реакцию систему в присутствии 100 мкМ SCH58261. Проводили подстановку в кривую зависимости доза-ответ при помощи GraphPad Prism 5 и вычисляли значения IC₅₀ при помощи программы анализа кривых зависимости log(ингибитор) от ответа с переменным коэффициентом наклона по следующей формуле:

$$Y = \text{минимум} + (\text{максимум} - \text{минимум}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{коэффициент Хилла}))}$$

$K_i = IC_{50} / (1 + \text{концентрация радиолиганда, используемого в исследовании} / K_d \text{ радиолиганда})$

Оценивали аффинность связывания отдельных соединений в отношении рецептора A2A в исследовании связывания SPA, описанном выше. В данном исследовании также измеряли аффинность связывания соединений сравнения таминаденанта (№ CAS 1337962-47-6) и AZD4635 (№ CAS 1321514-06-0).

Таблица 2. Аффинность связывания предложенных соединений с рецептором A2A человека

A : $K_i \leq 10$ нМ

B : $10 \text{ нМ} < K_i \leq 100$ нМ

C : $100 \text{ нМ} < K_i \leq 500$ нМ

D : $K_i > 500$ нМ

Таблица 2	
Соед. №	рецептор A2A человека K _i
101	B
102	C
103	B
104	A
105	D
106	B
107	A
108	B
109	A
110	A
111	B
112	A
113	B
114	B

118	D
119	C
120	A
124	A
125	C
126	B
128	A
132	A
134	B
Таминаденант	B
AZD4635	A

Несколько исследуемых соединений с высокой аффинностью связывали рецептор A2A человека и превосходили таминаденант

2.2. Исследование связывания с аденозиновым рецептором A1 человека

Общий способ

Взвешивали исследуемое соединение, растворяли в ДМСО для получения 10 мМ маточного раствора, разбавляли ДМСО для получения рабочих растворов, затем разбавляли в 100 раз до указанных концентраций. Использовали рекомбинантные аденозиновые рецепторы A₁ человека, экспрессируемые в клетках CHO-K1, для получения мембран в буфере для инкубации (20 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота) pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 100 мМ NaCl). Добавляли исследуемое соединение или носитель (2,2 мкл) к 200 мкл мембран и инкубировали с 20 мкл 1 нМ [³H] DPCPX (8-циклопентил-1,3-дипропилксантин) в течение 90 минут при 25°C. Оценивали неспецифическое связывание в присутствии 100 мкМ R(-)-PIA ((R)-N-(1-метил-2-фенилэтил)аденозин). Прекращали инкубацию путем вакуумного фильтрования через фильтры GF/B, предварительно смоченные 0,3% PEI (полиэтиленимин), с использованием коллектора клеток, затем четыре раза промывали ледяным 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и считывали радиоактивность на плоских фильтрах GF/B в сцинтилляционном счетчике (PerkinElmer Topcount™) для определения специфического связывания [³H] DPCPX. Конечная концентрация носителя ДМСО составляла 1%. Проводили подстановку данных при помощи алгоритмов подстановки в нелинейные кривые в программном обеспечении Meth-IQ (ID Business Solutions Ltd., UK). Переводили IC₅₀ в K_i согласно уравнению Ченга-Прусова:

$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$, где [L] представляет собой концентрацию радиомеченного лиганда, используемого в исследовании.

Оценивали аффинность связывания отдельных соединений в отношении рецептора

A1 в исследовании связывания, описанном выше.

Таблица 3. Аффинность связывания предложенных соединений с рецептором A1 человека

A: $K_i > 1000 \text{ нМ}$

B: $300 \text{ нМ} < K_i \leq 1000 \text{ нМ}$

C : $K_i \leq 300 \text{ нМ}$

Таблица 3	
Соед. №	рецептор A1 человека K_i
101	A
103	A
104	A
106	A
107	C
108	B
109	B
110	B
111	A
112	C
113	B
114	A
120	B
124	C
128	B
132	C

Несколько исследуемых соединений с низкой аффинностью связывали рецептор A1 человека. Полученный результат показывает, что некоторые соединения согласно настоящему изобретению обладают селективностью в отношении рецептора A2A по сравнению с рецептором A1 человека.

Пример 3. Оценка пуриновых соединений в функциональном исследовании A2A человека

Общий способ

Проводили исследование цАМФ в стабильной клеточной линии, экспрессирующей рекомбинантный A2AR человека (HEK293). Выращивали клетки при 37°C и 5% CO₂ в питательной среде (90% DMEM+10% ЭБС+500 мкг/мл G418). Разбавляли соединения и соединение сравнения ZM241385 в 3 раза, начиная от высокой концентрации. Затем переносили 100 нл соединений при помощи устройства Echo в 12 дозах, соответственно. Собирали клетки с использованием буфера для стимуляции (1×HBSS с 5 мМ HEPES+0,05 мМ IBMX+0,1% БСА) и размещали клетки в количестве 5000 клеток/лунка,

центрифугировали при 600 об./мин в течение 3 минут, а затем инкубировали с соединениями при комнатной температуре в течение 60 минут. После этого к клеткам добавляли 5 мкл раствора метки 4X Eu-цАМФ и 5 мкл 4X раствора антитела ULight™ к цАМФ, центрифугировали при 600 об./мин в течение 3 минут и инкубировали в течение 60 минут. Измеряли сигнал цАМФ при помощи Envision. Для анализа данных использовали GraphPad Prism (версия 6.0).

Оценивали активность отдельных соединений в качестве антагонистов рецептора A2A в исследовании цАМФ, описанном выше. В данном исследовании также измеряли антагонистическую активность соединений сравнения таминаденанта (№ CAS 1337962-47-6) и AZD4635 (№ CAS 1321514-06-0).

Таблица 4: Активность предложенных соединений в качестве антагонистов рецептора A2A в функциональном исследовании hA2A.

A : $IC_{50} \leq 300$ нМ

B : $300 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 1000$ нМ

C : $IC_{50} > 1000$ нМ

Таблица 4	
Соед. №	цАМФ IC₅₀
101	C
103	C
104	A
107	A
108	B
109	A
110	A
111	C
112	A
113	B
120	A
124	A
128	B
132	A
Таминаденант	B
AZD4635	A

Для нескольких соединений согласно настоящему изобретению была показана высокая активность в качестве антагониста рецептора A2A человека, превышающая активность таминаденанта.

Пример 4. Оценка активности пиразолопиримидиновых соединений

4.1. Исследование связывания аденозинового рецептора A1 человека

Общий способ

Взвешивали исследуемое соединение, растворяли в ДМСО для получения 10 мМ маточного раствора, разбавляли ДМСО для получения рабочих растворов, затем разбавляли в 100 раз до указанных концентраций. Использовали рекомбинантные аденозиновые рецепторы A₁ человека, экспрессируемые в клетках CHO-K1, для получения мембран в буфере для инкубации (20 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота) pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 100 мМ NaCl). Добавляли исследуемое соединение или носитель (2,2 мкл) к 200 мкл мембран и инкубировали с 20 мкл 1 нМ [³H] DPCPX (8-циклопентил-1,3-дипропилксантин) в течение 90 минут при 25°C. Оценивали неспецифическое связывание в присутствии 100 мкМ R(-)-PIA ((R)-N-(1-метил-2-фенилэтил)аденозин). Прекращали инкубацию путем вакуумного фильтрования через фильтры GF/B, предварительно смоченные 0,3% PEI (полиэтиленимин), с использованием коллектора клеток, затем четыре раза промывали ледяным 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и считывали радиоактивность на плоских фильтрах GF/B в сцинтилляционном счетчике (PerkinElmer Topcount™) для определения специфического связывания [³H] DPCPX. Конечная концентрация носителя ДМСО составляла 1%.

Проводили подстановку данных при помощи алгоритмов подстановки в нелинейные кривые в программном обеспечении Meth-IQ (ID Business Solutions Ltd., UK). Переводили IC₅₀ в K_i согласно уравнению Ченга-Прусова:

$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$, где [L] представляет собой концентрацию радиомеченного лиганда, используемого в исследовании.

4.2. Исследование связывания аденозинового рецептора A_{2A} человека

Общий способ

Взвешивали исследуемое соединение, растворяли в ДМСО для получения 10 мМ маточного раствора, разбавляли ДМСО для получения рабочих растворов, затем разбавляли в 100 раз до указанных концентраций. Использовали рекомбинантные аденозиновые рецепторы A_{2A} человека, экспрессируемые в клетках HEK-293, для получения мембран в буфере для инкубации (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭДТА, 2 ед./мл аденозиндеаминазы). Добавляли исследуемое соединение или носитель (2,2 мкл) к 200 мкл мембран и инкубировали с 20 мкл 50 нМ [³H] CGS-21680 в течение 90 минут при 25°C. Оценивали неспецифическое связывание в присутствии 50 мкМ NECA (5'-N-этилкарбоксамидоаденозин). Прекращали инкубацию путем вакуумного фильтрования через фильтры GF/B, предварительно смоченные 0,3% PEI (полиэтиленимин), с использованием коллектора клеток, затем четыре раза промывали ледяным 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и считывали радиоактивность на плоских фильтрах GF/B в сцинтилляционном счетчике (PerkinElmer Topcount™) для определения специфического

связывания [^3H] CGS-21680. Конечная концентрация носителя ДМСО составляла 1%.

Проводили подстановку данных при помощи алгоритмов подстановки в нелинейные кривые в программном обеспечении Meth-IQ (ID Business Solutions Ltd., UK). Переводили IC_{50} в K_i согласно уравнению Ченга-Прусова:

$\text{K}_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{L}] / \text{K}_D)$, где $[\text{L}]$ представляет собой концентрацию радиомеченного лиганда, используемого в исследовании.

4.3. Результаты

Оценивали активность ингибирования рецепторов A2A и A1 для отдельных соединений в исследовании связывания, описанном выше в примерах 4.1 и 4.2. В данном исследовании также измеряли активность сравнительного соединения-антагониста аденозинового рецептора истрадефиллина (№ CAS 155270-99-8).

Таблица 5. Активность ингибирования рецепторов A2A и A1 предложенными соединениями.

Для ингибирования рецептора A2A:

A: $\text{K}_i \leq 20 \text{ нМ}$,

B: $20 \text{ нМ} < \text{K}_i \leq 200 \text{ нМ}$,

C: $200 \text{ нМ} < \text{K}_i \leq 1000 \text{ нМ}$,

D: $1000 \text{ нМ} < \text{K}_i \leq 5000 \text{ нМ}$.

Для ингибирования рецептора A1:

A: $\text{K}_i \leq 0,1 \text{ мкМ}$,

B: $0,1 \text{ мкМ} < \text{K}_i \leq 1 \text{ мкМ}$,

C: $1 \text{ мкМ} < \text{K}_i \leq 10 \text{ мкМ}$,

D: $\text{K}_i > 10 \text{ мкМ}$.

Таблица 5		
Соед. №	hA1 K_i (мкМ)	hA2A K_i (нМ)
203	A	A
204	B	A
206	A	A
207	A	A
208	A	A
209	B	A
210	A	A
211	A	A
213	A	A
215	B	B
216	C	C

217	D	D
218	C	D
219	B	A
220	B	B
221	D	D
222	D	D
223	B	A
224	B	B
225	C	D
226	D	D
227	B	A
228	B	B
229	D	D
230	D	D
231	B	A
232	B	B
233	C	C
234	C	C
235	B	A
Истрадефиллин	B	A

Результаты исследования связывания рецептора A2A, приведенные в таблице 5, показывают, что соединения согласно настоящему изобретению могут действовать как антагонисты рецептора A2A. Для нескольких соединений была показана высокая активность в качестве двойных антагонистов как рецептора A2A, так и A1. См., например, соединения 203, 206, 207, 208, 211 и 213 в таблице 5.

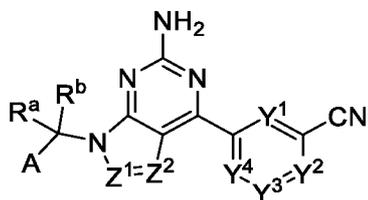
ЭКВИВАЛЕНТЫ И ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно показано и описано при помощи предпочтительного варианта реализации и разных альтернативных вариантов реализации, специалистам в данной области техники будет понятно, что в него могут быть внесены разные изменения формы и деталей, не выходящие за рамки сущности и объема изобретения. Таким образом, необходимо понимать, что варианты реализации, описанные выше, предназначены для иллюстрации и не ограничивают настоящее изобретение.

Содержание всех справочных материалов, выданных патентов и патентных заявок, цитируемых в тексте настоящего описания, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок для всех задач.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где:

Z^1 и Z^2 независимо выбраны из CR и N, причем по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой N;

R представляет собой H, (C₁-C₃)алкил или замещенный (C₁-C₃)алкил;

$Y^1 - Y^4$ независимо выбраны из CR¹⁰ и N, причем по меньшей мере два из $Y^1 - Y^4$ независимо представляют собой CR¹⁰;

каждый R¹⁰ независимо выбран из H, (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонида и тиола;

каждый R^a и R^b независимо выбран из H, F, (C₁-C₃)алкила и замещенного (C₁-C₃)алкила, или R^a и R^b соединены в цикл и совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил или замещенный циклопропил; и

A представляет собой фенил, замещенный фенил, пиридил или замещенный пиридил;

или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что:

i) A представляет собой фенил или фенил, замещенный одной, двумя или тремя группами R²⁰, каждый R²⁰ независимо выбран из (C₁-C₈)алкила, замещенного (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)алкенила, замещенного (C₂-C₈)алкенила, (C₂-C₈)алкинила, замещенного (C₂-C₈)алкинила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₈)алкокси, замещенного (C₁-C₈)алкокси, -CONH₂, замещенного амидо, -NH₂, замещенного амина, -CO₂H, циано, галогена, гидроксила, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, замещенного сульфонида и тиола; или

ii) A представляет собой пиридил или пиридил, замещенный одной, двумя или

тремя группами R^{20} , каждый R^{20} независимо выбран из (C_1 - C_8)алкила, замещенного (C_1 - C_8)алкила, (C_2 - C_8)алкенила, замещенного (C_2 - C_8)алкенила, (C_2 - C_8)алкинила, замещенного (C_2 - C_8)алкинила, (C_1 - C_3)галогеналкила, (C_1 - C_8)алкокси, замещенного (C_1 - C_8)алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола.

3. Соединение по любому из пп. 1-2, характеризующееся тем, что:

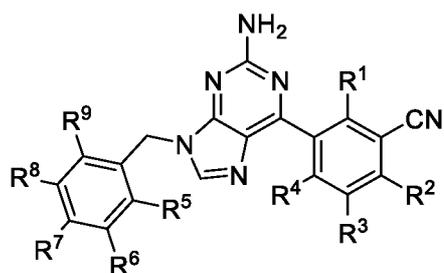
i) Z^1 представляет собой N, и Z^2 представляет собой CR; или

ii) Z^1 представляет собой CR, и Z^2 представляет собой N.

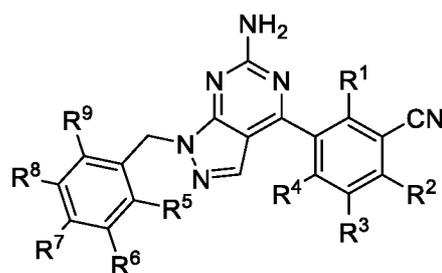
4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что R представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой H.

6. Соединение по п. 2, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIa) или (IIb):



(IIa)



(IIb),

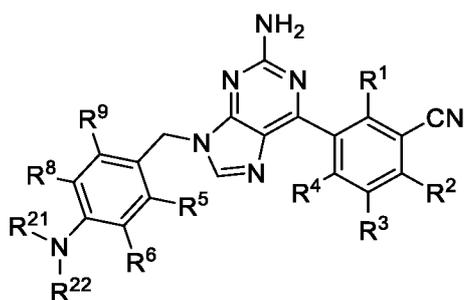
где:

$R^1 - R^9$ независимо выбраны из H, (C_1 - C_8)алкила, замещенного (C_1 - C_8)алкила, (C_2 - C_8)алкенила, замещенного (C_2 - C_8)алкенила, (C_2 - C_8)алкинила, замещенного (C_2 - C_8)алкинила, (C_1 - C_3)галогеналкила, (C_1 - C_8)алкокси, замещенного (C_1 - C_8)алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола.

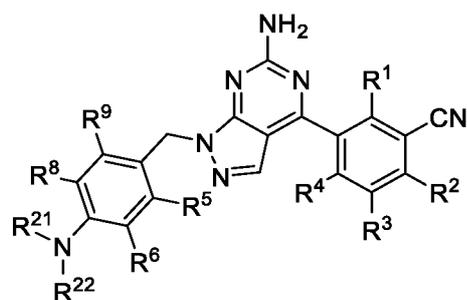
7. Соединение по п. 6, характеризующееся тем, что $R^1 - R^9$ независимо выбраны из H, (C_1 - C_5)алкила, замещенного (C_1 - C_5)алкила, (C_1 - C_3)галогеналкила, (C_1 - C_5)алкокси, замещенного (C_1 - C_5)алкокси, $-NH_2$, замещенного амина, галогена и гидроксила.

8. Соединение по п. 7, характеризующееся тем, что $R^1 - R^9$ независимо выбраны из H, NH_2 , F, CH_3 и CF_3 .

9. Соединение по п. 6, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb),

где:

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил или замещенный (C_1-C_8) алкил.

10. Соединение по п. 9, характеризующееся тем, что каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

11. Соединение по п. 9 или 10, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

12. Соединение по п. 11, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, F, CH_3 и CF_3 .

13. Соединение по п. 12, характеризующееся тем, что каждый R^5 , R^6 , R^8 и R^9 представляет собой H.

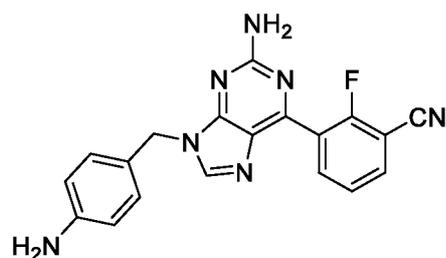
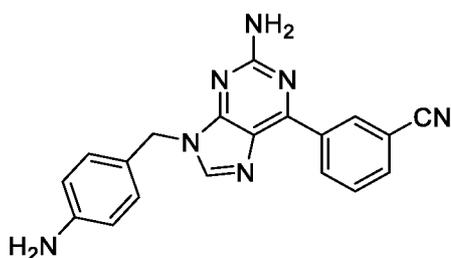
14. Соединение по любому из пп. 9-13, характеризующееся тем, что:

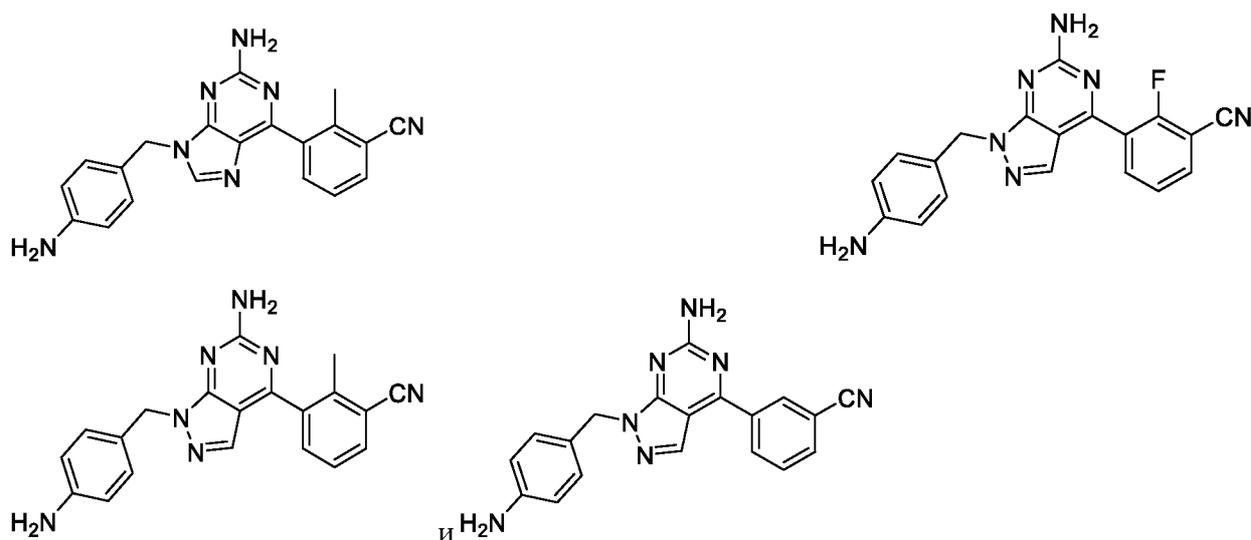
каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и

R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

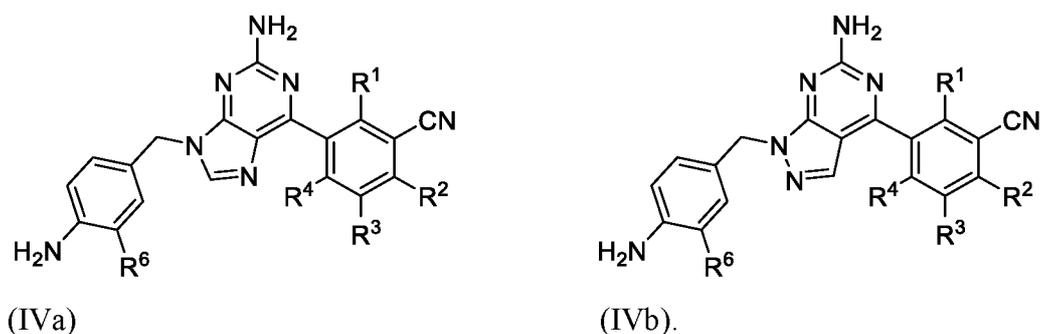
15. Соединение по п. 14, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

16. Соединение по п. 15, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





17. Соединение по п. 9, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IVa) или (IVb):



18. Соединение по п. 17, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

19. Соединение по п. 18, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

20. Соединение по п. 19, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

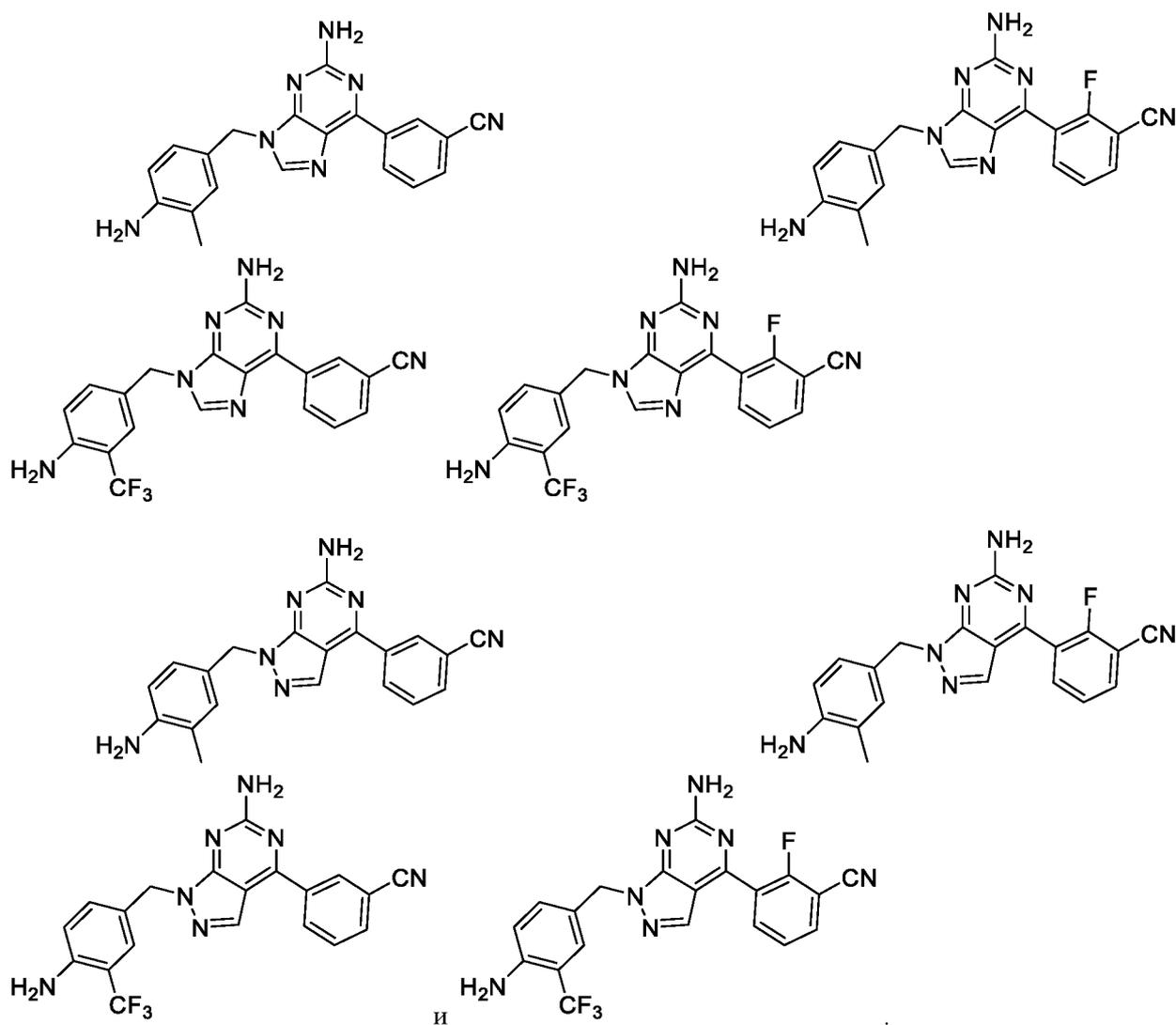
21. Соединение по любому из пп. 17-20, характеризующееся тем, что:

каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и

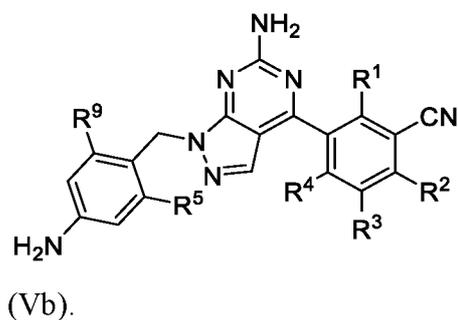
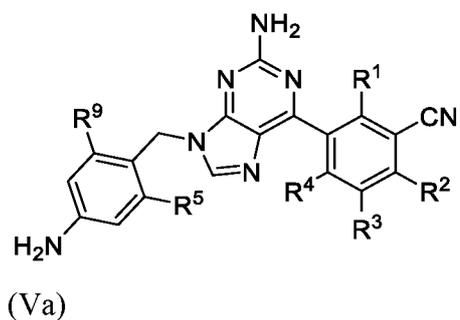
R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

22. Соединение по п. 21, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

23. Соединение по любому из пп. 17-22, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



24. Соединение по п. 9, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Va) или (Vb):



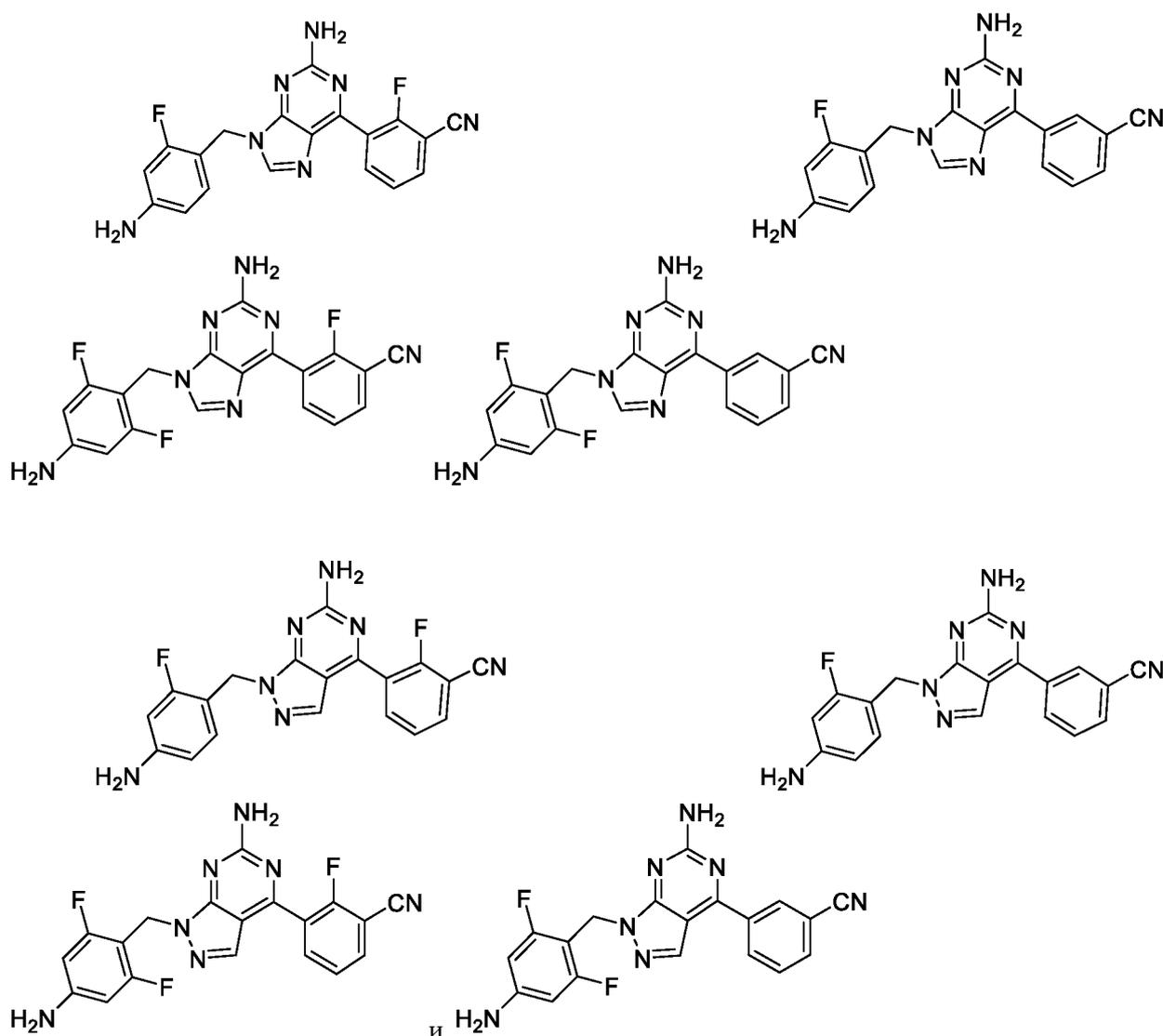
25. Соединение по п. 24, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C₁-C₅)алкила, замещенного (C₁-C₅)алкила, (C₁-C₃)галогеналкила, (C₁-C₅)алкокси, замещенного (C₁-C₅)алкокси, галогена и гидроксила.

26. Соединение по п. 25, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

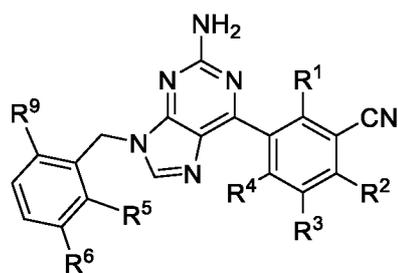
27. Соединение по п. 26, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

28. Соединение по п. 26 или 27, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

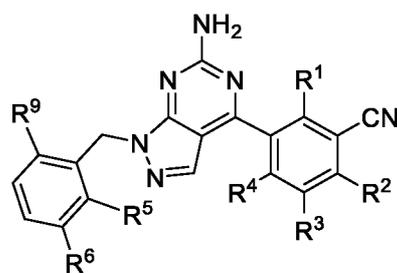
29. Соединение по п. 26, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



30. Соединение по п. 6, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIa) или (VIb):



(VIa)



(VIb).

31. Соединение по п. 30, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

32. Соединение по п. 30 или 31, характеризующееся тем, что R^6 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

33. Соединение по п. 32, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

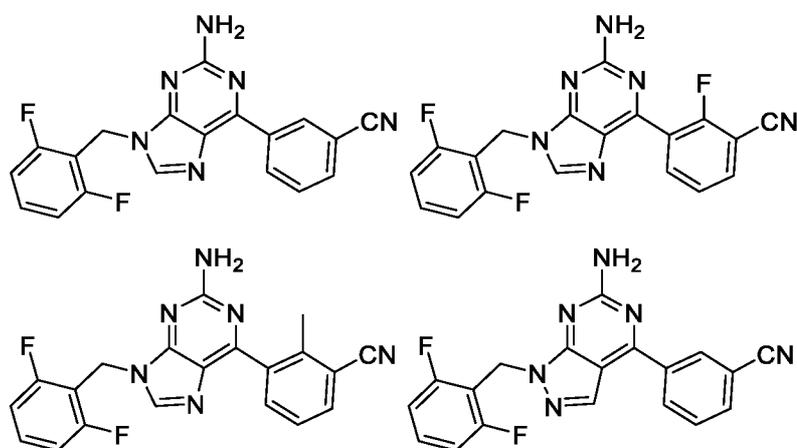
34. Соединение по п. 32, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой H.

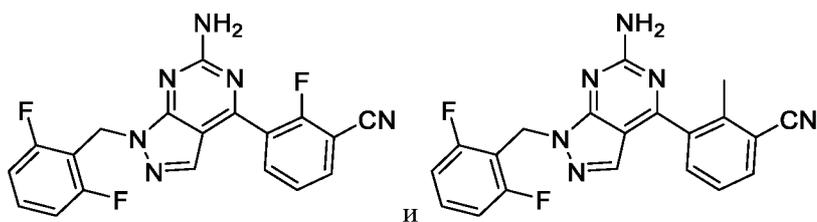
35. Соединение по любому из пп. 30-34, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

36. Соединение по п. 35, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

37. Соединение по п. 35 или 36, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

38. Соединение по п. 35, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





39. Соединение по любому из пп. 1-38, характеризующееся тем, что каждый R^{10} или $R^1 - R^4$ независимо выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

40. Соединение по п. 39, характеризующееся тем, что каждый R^{10} или $R^1 - R^4$ независимо выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила и галогена.

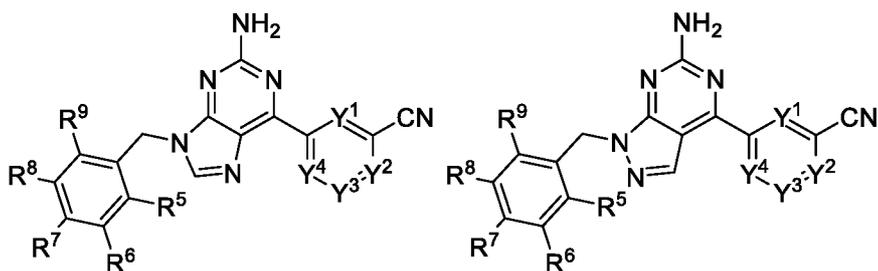
41. Соединение по любому из пп. 6-40, характеризующееся тем, что R^1 представляет собой H.

42. Соединение по любому из пп. 6-40, характеризующееся тем, что R^1 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила и галогена.

43. Соединение по п. 42, характеризующееся тем, что R^1 представляет собой F, CH_3 или CF_3 .

44. Соединение по любому из пп. 6-43, характеризующееся тем, что каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H.

45. Соединение по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIIa) или (VIIb):



(VIIa)

(VIIb),

где:

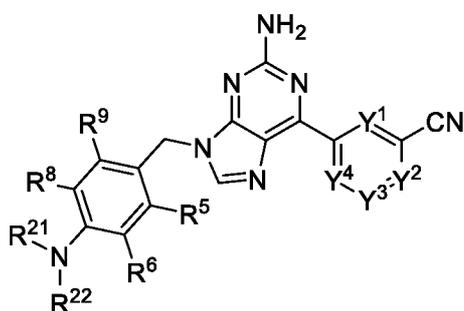
$R^5 - R^9$ и каждый R^{10} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного amino, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонида и тиола.

46. Соединение по п. 45, характеризующееся тем, что один из $Y^1 - Y^4$ представляет собой N.

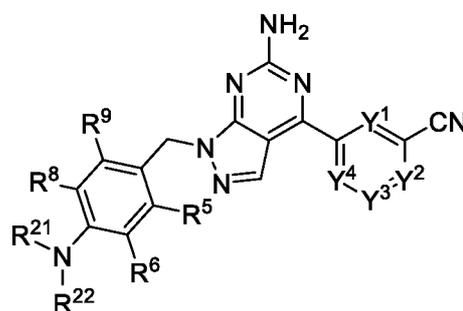
47. Соединение по п. 46, характеризующееся тем, что $R^5 - R^9$ и каждый R^{10} независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного amino, галогена и гидроксила.

48. Соединение по п. 47, характеризующееся тем, что $R^5 - R^9$ и каждый R^{10} независимо выбраны из H, NH_2 , F, CH_3 и CF_3 .

49. Соединение по п. 46, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (VIIIa) или (VIIIb):



(VIIIa)



(VIIIb),

где:

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил или замещенный (C_1-C_8) алкил.

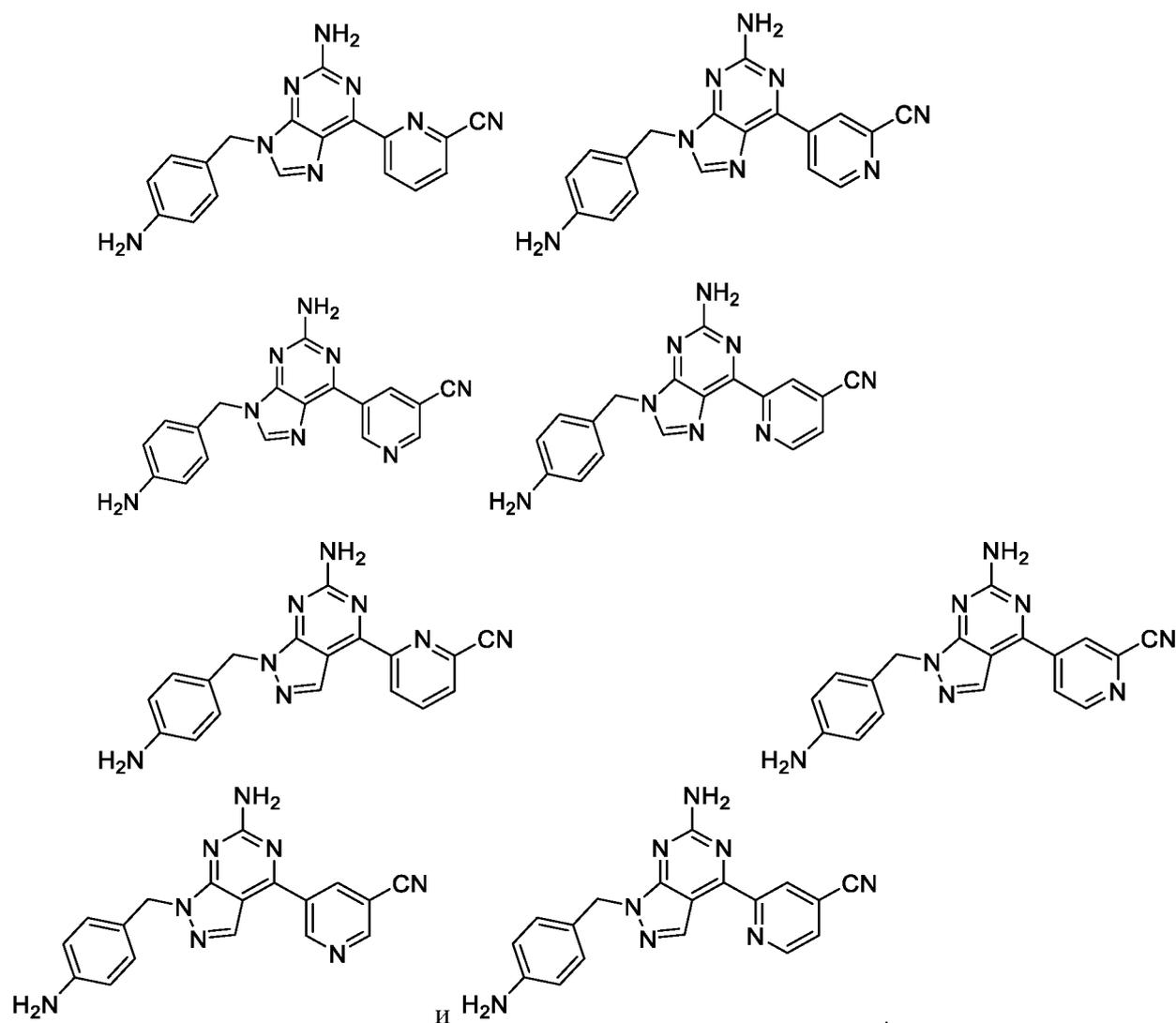
50. Соединение по п. 49, характеризующееся тем, что каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

51. Соединение по п. 49 или 50, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

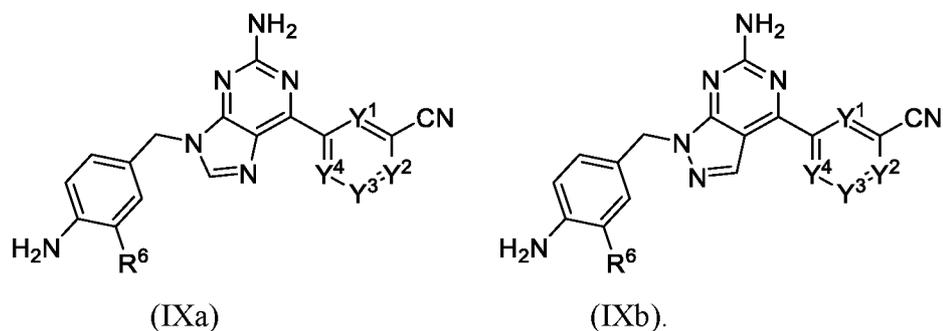
52. Соединение по п. 51, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, F, CH_3 и CF_3 .

53. Соединение по п. 52, характеризующееся тем, что каждый R^5 , R^6 , R^8 и R^9 представляет собой H.

54. Соединение по п. 53, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:



55. Соединение по п. 49, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (IXa) или (IXb):

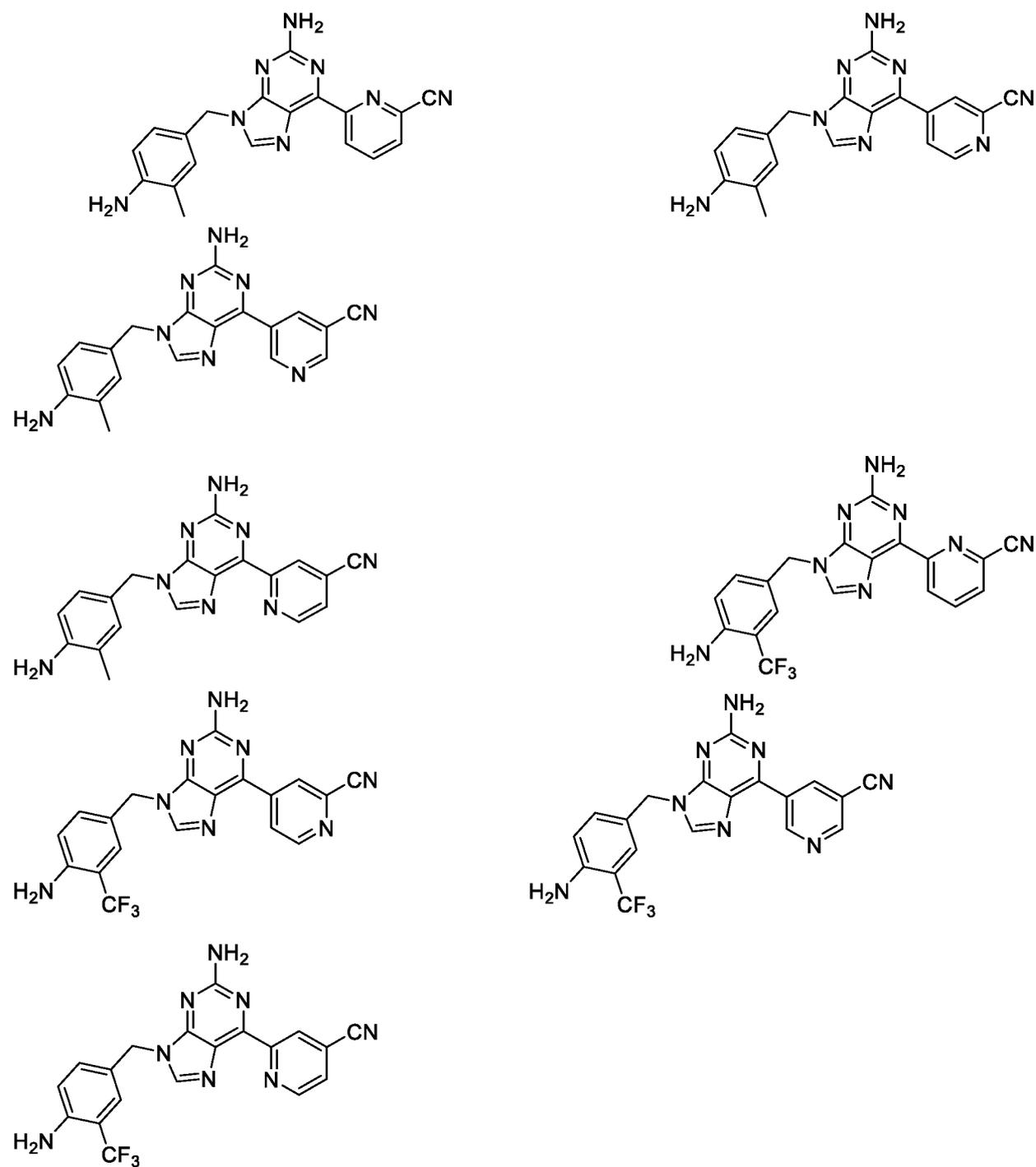


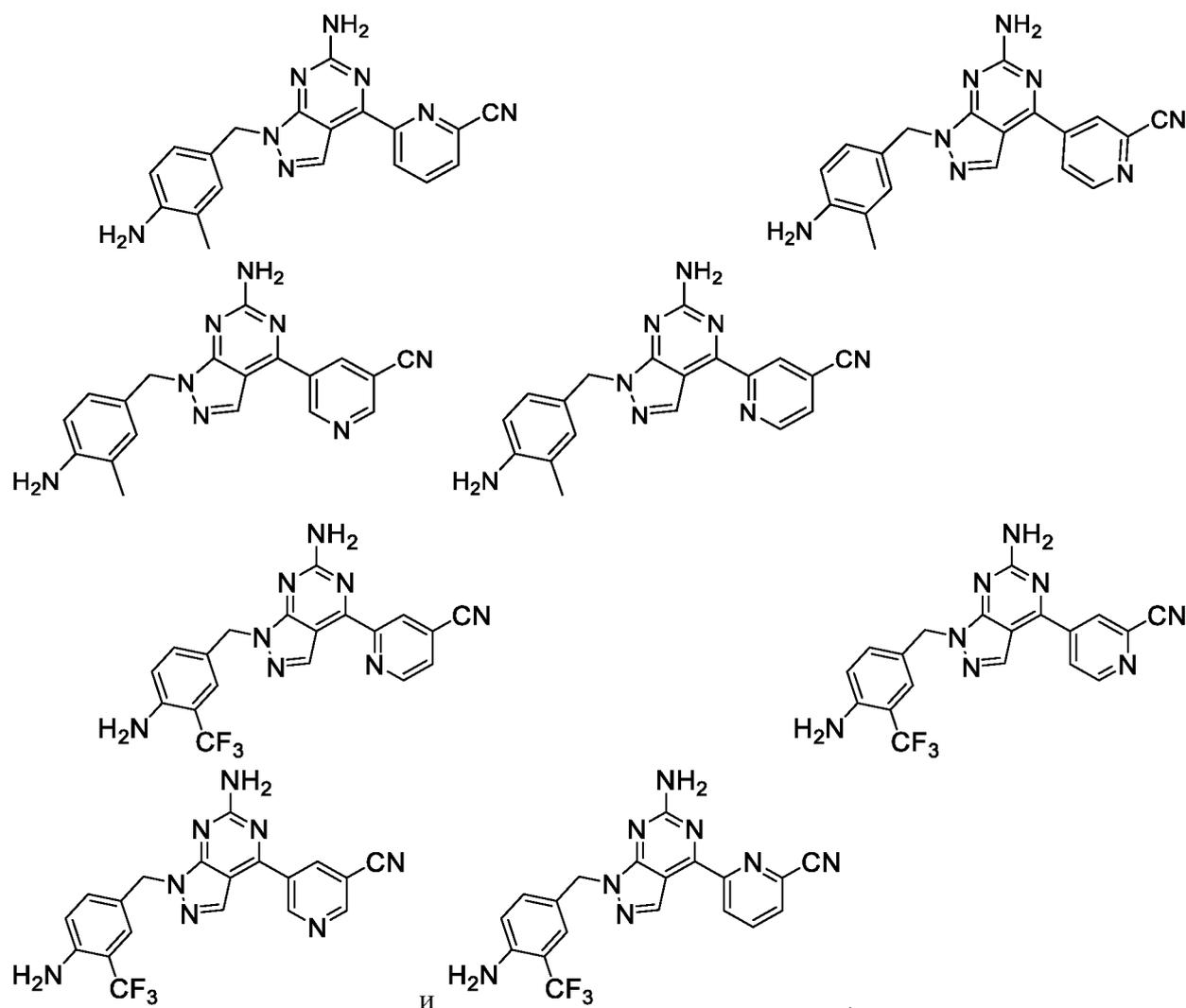
56. Соединение по п. 55, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

57. Соединение по п. 56, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

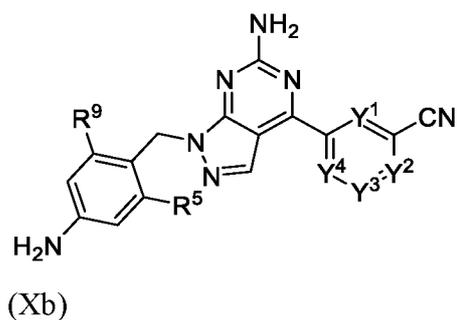
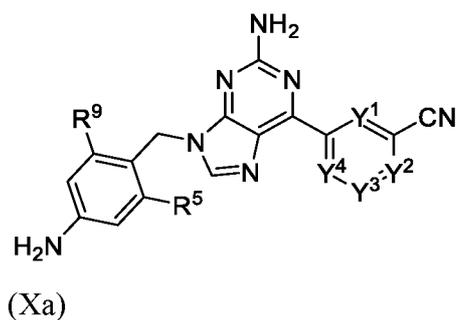
58. Соединение по п. 57, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

59. Соединение по п. 58, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





60. Соединение по п. 49, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (Xa) или (Xb):



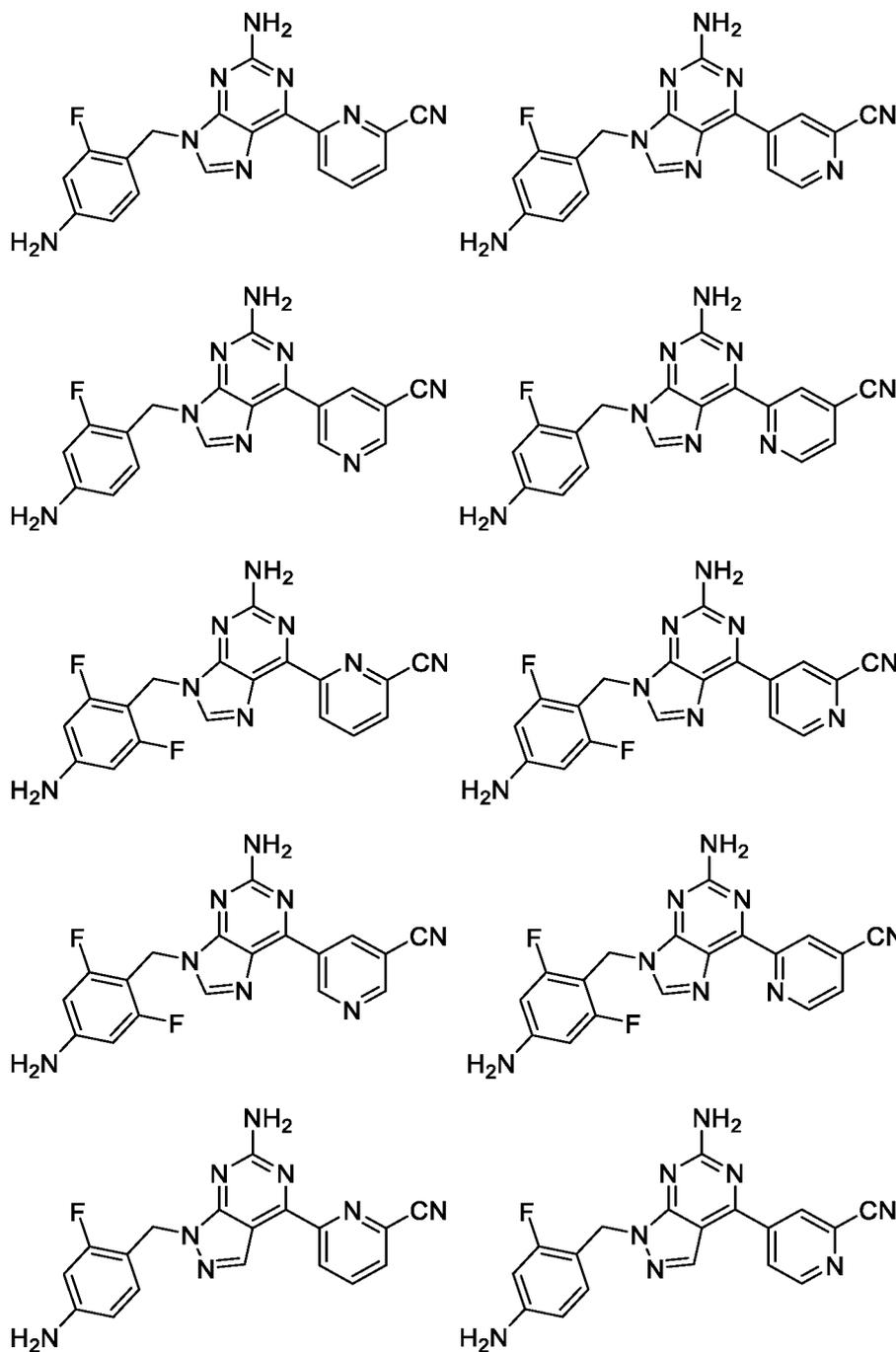
61. Соединение по п. 60, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

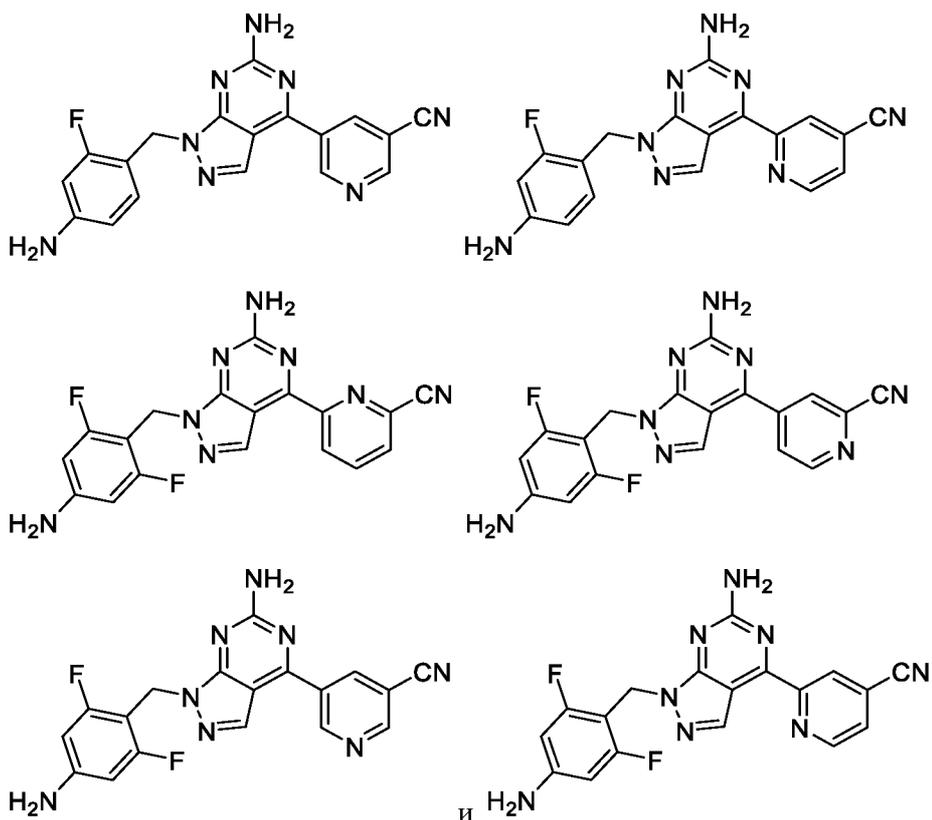
62. Соединение по п. 61, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

63. Соединение по п. 62, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

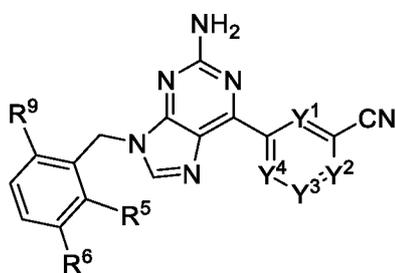
64. Соединение по п. 62 или 63, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

65. Соединение по п. 62, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:

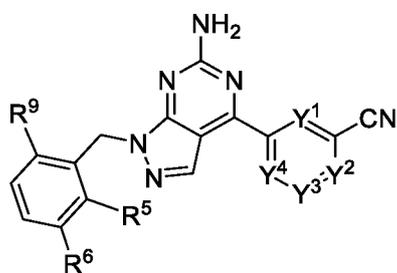




66. Соединение по п. 46, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XIa) или (XIb):



(XIa)



(XIb)

67. Соединение по п. 66, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, $-NH_2$, замещенного амина, галогена и гидроксила.

68. Соединение по п. 66 или 67, характеризующееся тем, что R^6 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

69. Соединение по п. 68, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

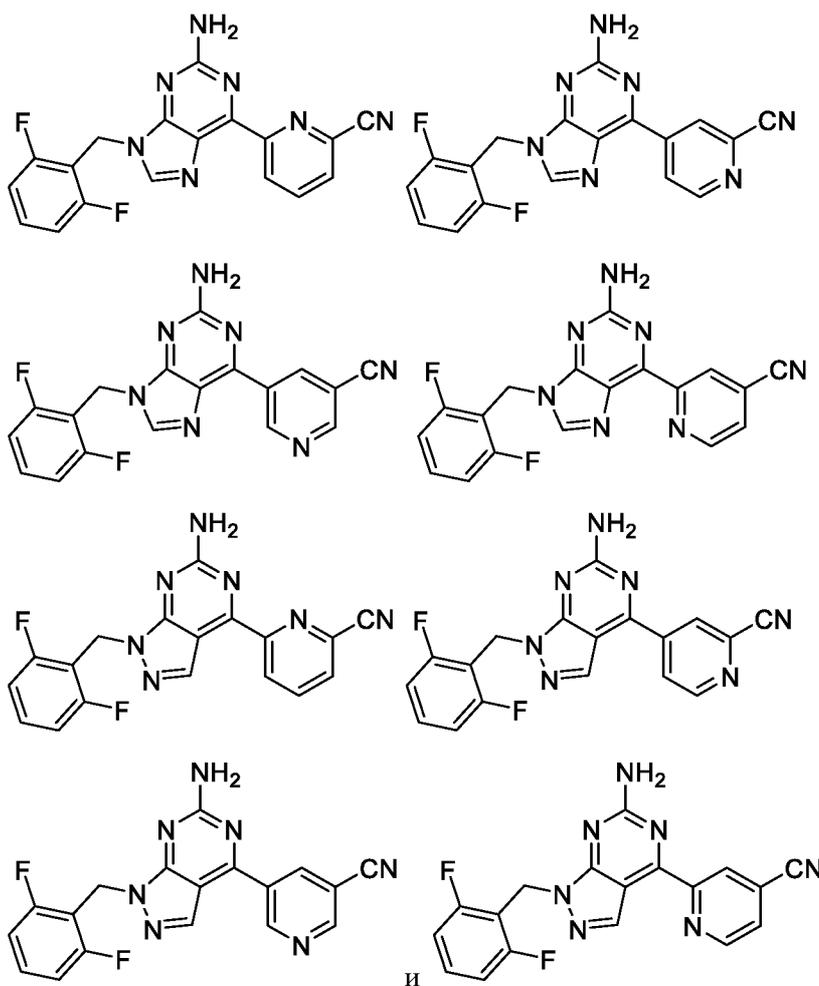
70. Соединение по п. 68, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой H.

71. Соединение по любому из пп. 66-70, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

72. Соединение по п. 71, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

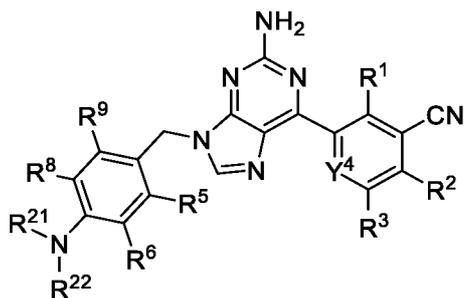
73. Соединение по п. 71 или 72, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

74. Соединение по п. 71, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:

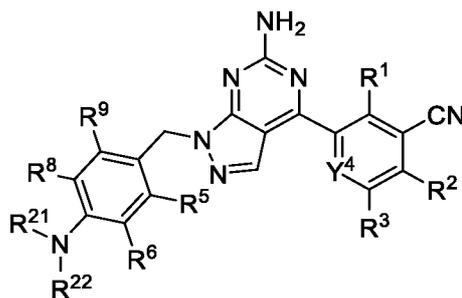


и

75. Соединение по п. 45, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XIVa) или (XIVb):



(XIVa)



(XIVb),

где:

Y^4 представляет собой CR^4 или N;

$R^1 - R^4$ независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) алкенила, замещенного (C_2-C_8) алкенила, (C_2-C_8) алкинила, замещенного (C_2-C_8) алкинила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_8) алкокси, замещенного (C_1-C_8) алкокси, $-CONH_2$, замещенного амидо, $-NH_2$, замещенного амина, $-CO_2H$, циано, галогена, гидроксила, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, замещенного сульфонамида и тиола; и

R^{21} и R^{22} независимо выбраны из H, (C_1-C_8) алкила, замещенного (C_1-C_8) алкила, SO_2R^{30} и COR^{30} , причем R^{30} представляет собой (C_1-C_8) алкил и замещенный (C_1-C_8) алкил.

76. Соединение по п. 75, характеризующееся тем, что R^5 , R^6 , R^8 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

77. Соединение по п. 75 или 76, характеризующееся тем, что каждый R^{21} и R^{22} представляет собой H.

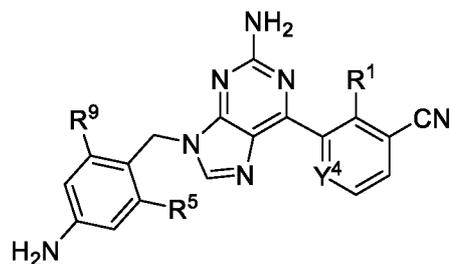
78. Соединение по любому из пп. 75-77, характеризующееся тем, что:

каждый $R^2 - R^4$ представляет собой H; и

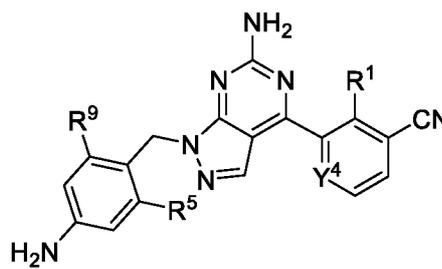
R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

79. Соединение по п. 78, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

80. Соединение по п. 75, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XVa) или (XVb):



(XVa)



(XVb)

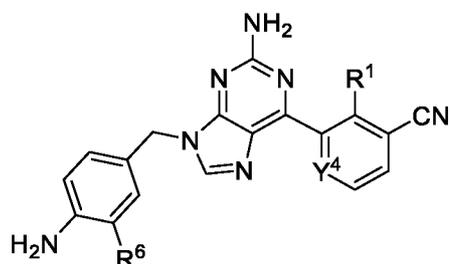
81. Соединение по п. 80, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

82. Соединение по п. 81, характеризующееся тем, что R^5 и R^9 независимо выбраны из H и галогена.

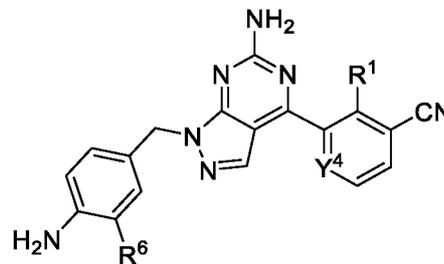
83. Соединение по п. 82, характеризующееся тем, что R^5 представляет собой F.

84. Соединение по п. 82 или 83, характеризующееся тем, что R^9 представляет собой F.

85. Соединение по п. 75, характеризующееся тем, что указанное соединение имеет формулу (XVIa) или (XVIb):



(XVIa)



(XVIb)

86. Соединение по п. 85, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

87. Соединение по п. 86, характеризующееся тем, что R^6 выбран из (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила и (C_1-C_3) галогеналкила.

88. Соединение по п. 87, характеризующееся тем, что R^6 представляет собой CH_3 или CF_3 .

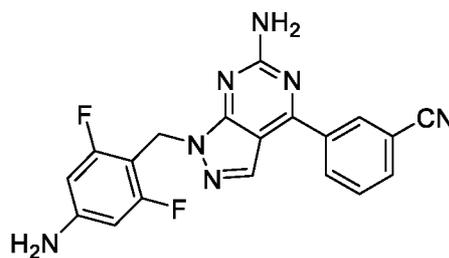
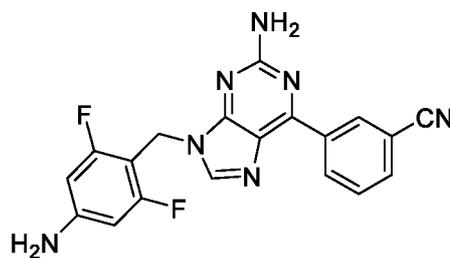
89. Соединение по любому из пп. 80-88, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, (C_1-C_5) алкила, замещенного (C_1-C_5) алкила, (C_1-C_3) галогеналкила, (C_1-C_5) алкокси, замещенного (C_1-C_5) алкокси, галогена и гидроксила.

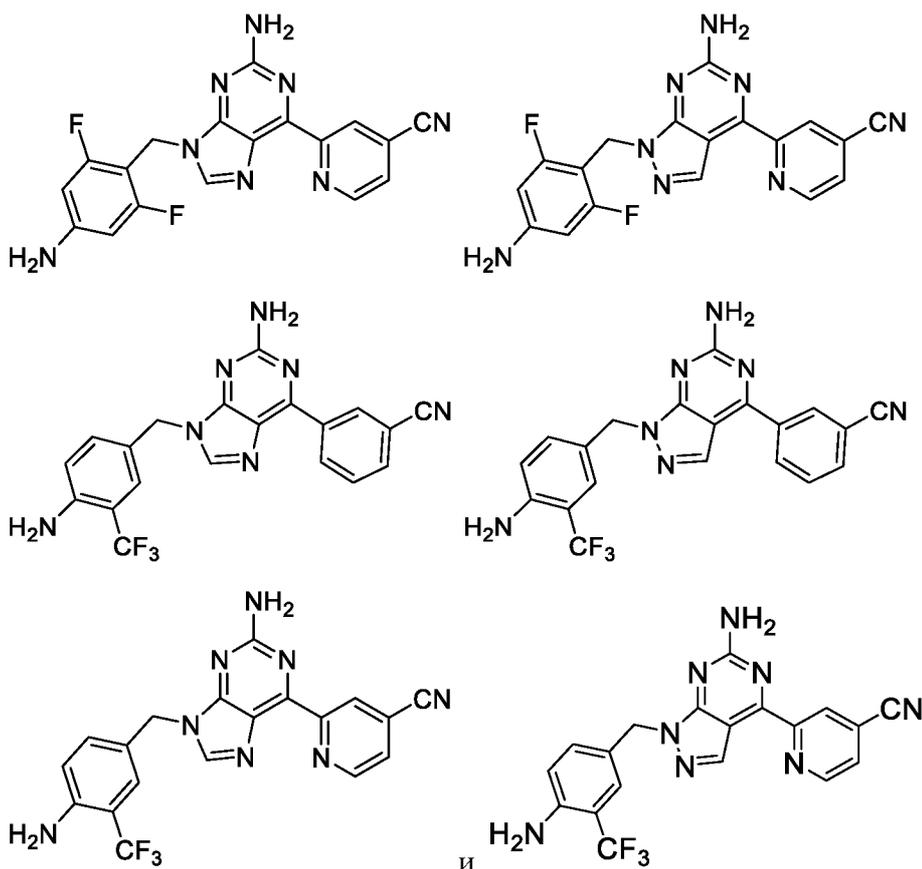
90. Соединение по п. 89, характеризующееся тем, что R^1 выбран из H, F, CH_3 и CF_3 .

91. Соединение по любому из пп. 75-90, характеризующееся тем, что Y^4 представляет собой CH.

92. Соединение по любому из пп. 75-90, характеризующееся тем, что Y^4 представляет собой N.

93. Соединение по п. 75, 80 или 85, характеризующееся тем, что указанное соединение выбрано из:





94. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение, приведенное в таблице 1, или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

95. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-94; и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

96. Соединение для применения в ингибировании или антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, причем указанное соединение представляет собой соединение или его сольват, гидрат, пролекарство и/или стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-94.

97. Фармацевтическая композиция для применения в ингибировании или антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, причем указанная фармацевтическая композиция соответствует пункту 95.

98. Способ ингибирования аденозинового рецептора A2A и/или A1, включающий:

приведение образца, содержащего аденозиновый рецептор A2A и/или A1, в контакт с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-94 с

обеспечением ингибирования аденозинового рецептора A2A и/или A1.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что указанный образец присутствует *in vitro*.

100. Способ антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1, включающий:

приведение клетки, содержащей аденозиновый рецептор A2A и/или A1, в контакт с эффективным количеством соединения или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-94 с обеспечением антагонизации аденозинового рецептора A2A и/или A1.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанная клетка содержится в клеточном образце *in vitro*.

102. Способ по п. 100, отличающийся тем, что указанная клетка содержится в биологической системе *in vivo*.

103. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, страдающему от рака, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-94.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидную раковую опухоль.

105. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный рак выбран из рака легкого, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, спленомы, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, почечноклеточной карциномы, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака головного мозга, рака печени, лейкоза, лимфомы, меланомы, множественной миеломы, саркомы Юинга, остеосаркомы, колоректального новообразования, холангиокарциномы, хориокарциномы, рака полости рта, нейробластомы, рака кожи, рака яичка, стромальной опухоли, опухоли из зародышевых клеток и рака щитовидной железы.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак печени, который представляет собой почечноклеточную карциному (ПКК).

107. Способ по п. 105, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак легкого, который представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

108. Способ по любому из пп. 103-107, дополнительно включающий совместное введение субъекту дополнительного активного агента.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный дополнительный активный агент выбран из антиангиогенного агента, противовоспалительного агента,

ингибитора иммунных контрольных точек, ингибитора PARP, химиотерапевтического агента и иммунного противоракового агента.

110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что указанный дополнительный активный агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, выбранный из ингибитора CTLA-4, ингибиторов PD-1 и ингибитора PD-L1.

111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело или фрагмент антитела.

112. Способ лечения воспалительного заболевания, включающий введение субъекту, страдающему от воспалительного заболевания, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-94.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой хроническое воспалительное заболевание.

114. Способ по п. 112, отличающийся тем, что указанное воспалительное заболевание представляет собой острое воспалительное заболевание.

115. Способ лечения заболевания центральной нервной системы, включающий введение субъекту, страдающему от или подверженному риску заболевания центральной нервной системы, терапевтически эффективного количества соединения-антагониста рецептора A2A и/или A1 или его сольвата, гидрата, пролекарства и/или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-94.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что указанное заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, болезни Гентингтона, депрессии, шизофрении и эпилепсии.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что указанное заболевание центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона.

118. Соединение или фармацевтическая композиция для применения в лечении заболевания, выбранного из рака, воспалительного заболевания и заболевания центральной нервной системы, причем соединение соответствует любому из пп. 1-94, и фармацевтическая композиция соответствует п. 95.

119. Применение соединения по любому из пп. 1-94 или фармацевтической композиции по п. 95 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из рака, воспалительного заболевания и заболевания центральной нервной системы.