



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 253/065 (2006.01)

C07D 213/36 (2006.01)

C07D 231/38 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 253/065 (2024.01); C07D 213/36 (2024.01); C07D 231/38 (2024.01); A61K 31/519 (2024.01); A61K 31/4427 (2024.01); A61P 35/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2022129662, 16.11.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.11.2022Дата регистрации:
24.07.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.11.2022

(43) Дата публикации заявки: 16.05.2024 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 24.07.2024 Бюл. № 21

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФУ,
Центр интеллектуальной собственности Маркс
Т.В., Шульгин Дмитрий Борисович

(72) Автор(ы):

Криночкин Алексей Петрович (RU),
Штайц Ярослав Константинович (RU),
Буторин Илья Игоревич (RU),
Валиева Мария Игоревна (RU),
Халымбаджа Игорь Алексеевич (RU),
Фатыхов Рамиль Фаатович (RU),
Шарапов Айнур Диньмухаметович (RU),
Потапова Анастасия Павловна (RU),
Копчук Дмитрий Сергеевич (RU),
Ладин Евгений Дмитриевич (RU),
Музыка Анна Леонидовна (RU),
Шарафиева Эльвира Рашидовна (RU),
Ковалев Игорь Сергеевич (RU),
Мелехин Всеволод Викторович (RU),
Зырянов Григорий Васильевич (RU),
Чухахин Олег Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

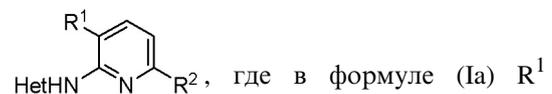
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2013192049 A2, 27.12.2013. RU
2671212 C2, 30.10.2018. Alexey P. Krinochkin et
al. 1H-Pyrazole-Appended Pyridines and Their
1,2,4-Triazine Precursors: A Rational Synthesis
and in silico and in vitro Evaluation of Anti-
Cancer Activity, Eur. J. Org. Chem., 19.05.2022.

(54) ПИРАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНЫ С ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
соединению формулы (Ia) или его
фармацевтически приемлемой соли



Ia

представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси; R² представляет собой C₁₋₃ алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси; и Het представляет собой пиразол-4-ил, а также к способу получения

соединений формулы (Ia) и к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (Ia). Технический результат: получены новые соединения, которые могут быть использованы для лечения рака, такого как глиобластома человека, протоковая карцинома молочной железы человека, карцинома печени человека и эмбриональных почек человека. 4 н. и 2 з.п. ф-лы, 2 табл., 4 пр.

R U
2 8 2 3 5 6 7
C 2

R U
2 8 2 3 5 6 7
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 253/065 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 253/065 (2024.01); C07D 213/36 (2024.01); C07D 231/38 (2024.01); A61K 31/519 (2024.01); A61K 31/4427 (2024.01); A61P 35/00 (2024.01)

(21)(22) Application: **2022129662, 16.11.2022**(24) Effective date for property rights:
16.11.2022Registration date:
24.07.2024

Priority:

(22) Date of filing: **16.11.2022**(43) Application published: **16.05.2024 Bull. № 14**(45) Date of publication: **24.07.2024 Bull. № 21**

Mail address:

**620002, g. Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFU, Tsentr
intelektualnoj sobstvennosti Marks T.V., Shulgin
Dmitrij Borisovich**

(72) Inventor(s):

**Krinochkin Aleksej Petrovich (RU),
Shtajts Yaroslav Konstantinovich (RU),
Butorin Ilya Igorevich (RU),
Valieva Mariya Igorevna (RU),
Khalymbadzha Igor Alekseevich (RU),
Fatykhov Ramil Faatovich (RU),
Sharapov Ajnur Dinmukhametovich (RU),
Potapova Anastasiya Pavlovna (RU),
Kopchuk Dmitrij Sergeevich (RU),
Ladin Evgenij Dmitrievich (RU),
Muzyka Anna Leonidovna (RU),
Sharafieva Elvira Rashidovna (RU),
Kovalev Igor Sergeevich (RU),
Melekhin Vsevolod Viktorovich (RU),
Zyryanov Grigorij Vasilevich (RU),
Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

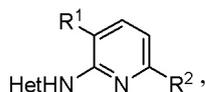
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Uralskij federalnyj universitet
imeni pervogo Prezidenta Rossii B.N. Eltsina"
(RU)**

(54) **PYRAZOLE-SUBSTITUTED PYRIDINES WITH ANTICANCER ACTIVITY, THEIR USE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to a compound of formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt thereof

**Ia**

where in formula (Ia) R^1 is phenyl, optionally substituted with a group selected from halogen, C_{1-6}

alkyl and C_{1-6} alkyloxy; R^2 is C_{1-3} alkyl, 5–6-membered heteroaryl containing 1 heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or phenyl, optionally substituted with a group selected from halogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkyloxy; and Het is pyrazol-4-yl, as well as to a method of producing compounds of formula (Ia) and to a pharmaceutical composition containing a compound of formula (Ia).

EFFECT: there are prepared new compounds which can be used for treating cancer, such as human glioblastoma, human breast duct carcinoma, human

liver and embryonic kidney carcinoma.

6 cl, 2 tbl, 4 ex

R U 2 8 2 3 5 6 7 C 2 7 9 5 6 7

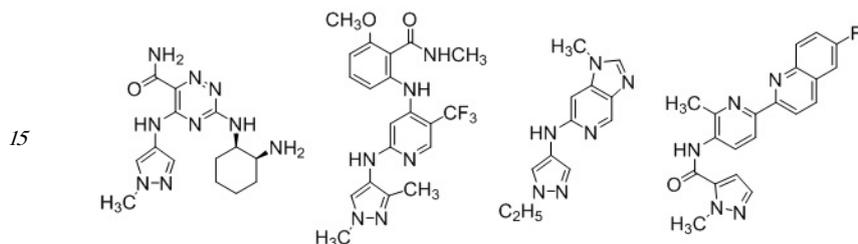
R U 2 8 2 3 5 6 7 C 2

Область техники, к которой относится настоящая заявка

Настоящее изобретение относится к новым пиразол-замещенным пиридинам с противораковой активностью, к их применению для лечения рака, а также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения.

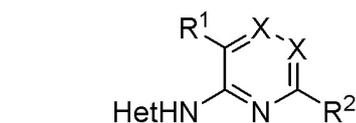
5 Уровень техники

Пиразолы являются хорошо известными фармакофорами, которые проявляют широкий спектр биологической активности, в частности, противовирусную [Документ 1], противовоспалительную [Документ 2] противосудорожную [Документ 3] противогрибковую [Документ 4] а также противораковую [Документ 5]. Несколько биологически активных пиразол замещенных 1,2,4-триазинов [Документ 6] и пиридинов [Документы 7 и 8] показаны ниже.



Сущность изобретения

20 В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям:



I

где в формуле (I)

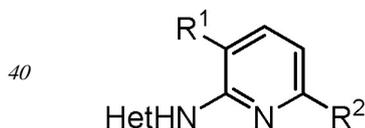
30 R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси;

35 каждый X представляет собой N или CH; и

Het представляет собой пиразолил.

В предпочтительном варианте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



Ia

45 где в формуле (Ia)

R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом,

выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси; и

Нет представляет собой пиразолил.

В предпочтительном варианте осуществления в формуле (I)

R¹ представляет собой фенил, 4-бромфенил, толил или 4-метоксифенил;

R² представляет собой метил, тиофенил, фуранил, пирролил, пиридил, фенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил или толил;

X представляет собой CH; и

Нет представляет собой пиразол-4-ил.

В предпочтительном варианте соединения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

3-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-N-(пиразол-4-ил)-пиридин-2-амин

3-фенил-N-(пиразол-4-ил)-6-*p*-толилпиридин-2-амин

3-(4-метоксифенил)-N-(пиразол-4-ил)-6-*p*-толилпиридин-2-амин

6-(4-метоксифенил)-N-(пиразол-4-ил)-3-*p*-толилпиридин-2-амин

6-(4-хлорфенил)-N-(пиразол-4-ил)-3-*p*-толилпиридин-2-амин

N-(пиразол-4-ил)-5-фенил-2,2'-бипиридин-6-амин

N-(пиразол-4-ил)-5-*p*-толил-2,2'-бипиридин-6-амин

5-(4-метоксифенил)-N-(пиразол-4-ил)-2,2'-бипиридин-6-амин

6-(фуран-2-ил)-3-фенил-N-(пиразол-4-ил)пиридин-2-амин

3-фенил-N-(пиразол-4-ил)-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-амин

3-фенил-N-(пиразол-4-ил)-6-(1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-2-амин и

6-метил-3-фенил-N-(пиразол-4-ил)пиридин-2-амин.

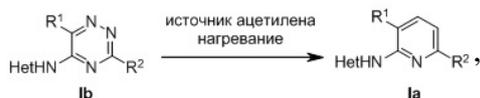
Соединения настоящего изобретения могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с подходящими анионами или катионами. Примерами кислот, которые могут давать подходящий анион, могут быть хлороводородная, бромоводородная, йодоводородная, серная, фосфорная, метансульфоновая, толуолсульфоновая кислоты.

Примерами подходящих оснований, которые могут давать подходящий анион, могут быть гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, траэтиамин.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

Данная композиция может быть использована для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак. В конкретном варианте рак выбирают из глиобластомы, рака молочной железы, рака печени.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу синтеза соединений формулы (Ia), включающему нагревание соединения формулы (Ib) с источником ацетилена в соответствии со схемой



где в формуле (Ia) и в формуле (Ib)

R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом,

выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси; и

Нет представляет собой пиразолил.

В предпочтительном варианте температура реакции составляет 180-250°C, более предпочтительно 200-240°C, и наиболее предпочтительно около 215°C.

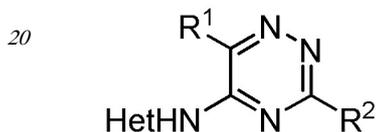
Нагревание можно проводить в любом подходящем высококипящем растворителе, таком как галогенированный бензол, в частности, дихлорбензол, такой как о-дихлорбензол, п-дихлорбензол или м-дихлорбензол.

Реакция может проводиться при атмосферном давлении или, в случае если температура реакции превышает температуру кипения выбранного растворителя, то реакция может проводиться под давлением, превышающем атмосферное давление. Без ограничения давление может быть таким, которое применяется в данной области техники, например, от 1 до 50 атмосфер, предпочтительно от 1 до 25 атмосфер или от 1 до 10 атмосфер.

Реакция может проводиться в воздушной атмосфере или в атмосфере инертного газа, такого как азот, аргон или любой другой инертный газ.

Время реакции может составлять от 30 минут до 72 часов, в частности, от 3 часов до 50 часов, от 10 до 40 часов, наиболее предпочтительно около 36 часов.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib)



Ib

25 где в формуле (Ib)

R¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, 30 выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкилокси.

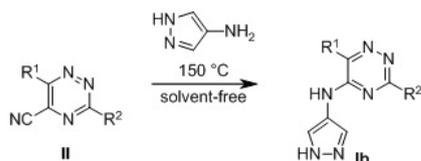
Примеры

35 Все реагенты были приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 (Kieselgel 60, 230-400 меш). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400, 298 К, цифровое разрешение ± 0,01 м.д., с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта и (спектрометр Bruker Avance-600, 298 К, цифровое разрешение ± 0,01 м.д., с использованием остаточных сигналов растворителя в качестве внутреннего стандарта). УФ-Vis спектры регистрировали на спектрофотометре Lambda 45 (Perkin Elmer). Масс-спектрометрические исследования проводили на квадрупольном 40 времяпролетном масс-спектрометре Agilent 6545 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США) с источником ионизации электрораспылением в режиме положительных (отрицательных) ионов. Для ввода образца использовалась хроматографическая система Agilent 1290 Infinity II. Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе PE 2400 II 45 (Perkin Elmer).

XRD-анализ проводили на оборудовании Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза имени Постовского Российской академии наук (Уральское отделение). Эксперименты

проводились на автоматизированном рентгеновском дифрактометре "Xcalibur 3" с CCD детектором по стандартной методике (MoK α -облучение, графитовый монокроматор, ω -сканы с шагом 1° при T= 295(2) K). Применялась эмпирическая коррекция поглощения. Определение и уточнение структур проводилось с использованием пакета программ Olex. Неразрешенный сольват обрабатывался с помощью маски растворителя. Структуры были определены методом собственных фаз в программе ShelXT и уточнены в ShelXL полноматричным методом наименьших квадратов для неводородных атомов. Н-атомы на связях С-Н были помещены в расчетные позиции, Н-атомы на связях N-H были уточнены независимо в изотропном приближении.

Соединения формулы (II) были получены по следующей схеме



Пример 1. Синтез 6-арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилов формулы (II)

6-Арил-1,2,4-триазин-5-карбонитрилы формулы (II) были получены по описанной ранее методике [Документ Д9]

6-(4-Бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение 1).

Выход 1120 мг (3.01 ммоль, 60%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.58-7.63 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.54-8.60 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.79-7.85 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.01-8.08 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). ESI-MS, m/z : найдено 370.96, вычислено 370.97 (M+H) $^+$. Найдено, %: C 51.59, H 2.13, N 15.23. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrClN}_4$. Вычислено, %: C 51.71, H 2.17, N 15.08.

6-Фенил-3-(*p*-толил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение 2). Выход 750 мг (2.75 ммоль, 55%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.46 (с, 3H, Me), 7.48-7.50 (м, 2H, Tol), 7.69-7.71 (м, 3H, Ph), 8.06-8.08 (м, 2H, Ph), 8.39-8.41 (м, 2H, Tol). ESI-MS, m/z : найдено 273.11, вычислено 273.11 (M+H) $^+$. Найдено, %: C 74.98, H 4.44, N 20.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4$.

Вычислено, %: C 74.92, H 4.39, N 20.51.

6-(4-Метоксифенил)-3-(*p*-толил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение 3).

Выход 780 мг (2.58 ммоль, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.49 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 3.94 (с, 3H, MeO), 7.16-7.21 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 8.05-8.10 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 7.38-7.43 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 8.38-8.44 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$). ESI-MS, m/z : найдено 303.12, вычислено 303.12 (M+H) $^+$. Найдено, %: C 71.64, H 4.63, N 18.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 71.51, H 4.67, N 18.53.

3-(4-Метоксифенил)-6-(*p*-толил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение 4).

Выход 850 мг (2.81 ммоль, 56%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.50 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 3.92 (с, 3H, MeO), 7.12-7.19 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 8.43-8.50 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 7.44-7.50 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{MeO}$), 7.93-8.00 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$). ESI-MS, m/z : найдено 303.12, вычислено 303.12 (M+H) $^+$. Найдено, %: C 71.43, H 4.59, N 18.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 71.51, H 4.67, N 18.53.

3-(4-Хлорфенил)-6-(*p*-толил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение 5). Выход 900 мг (2.93 ммоль, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.46 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.49-7.54

(м, 2Н, С₆Н₄Cl), 8.47-8.52 (м, 2Н, С₆Н₄Cl), 7.72-7.77 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.96-8.01 (м, 2Н, С₆Н₄Me). ESI-MS, *m/z*: найдено 307.08, вычислено 307.08 (M+H)⁺. Найдено, %: С 66.42, Н 3.83, N 18.42. С₁₇Н₁₁ClN₄. Вычислено, %: С 66.56, Н 3.61, N 18.26.

5 6-Фенил-3-(2-пиррол-2-ил)-5-циано-1,2,4-триазин (Исходное Соединение б). Выход 720 мг (2.91 ммоль, 58%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 6.29-6.34 (м, 1Н, пиррол), 7.10-7.14 (м, 1Н, пиррол), 7.19-7.22 (м, 1Н, пиррол), 7.61-7.67 (м, 3Н, Ph), 7.98-8.03 (м, 2Н, Ph), 12.25 (уш. с, 1Н, NH). ESI-MS, *m/z*: найдено 248.09, вычислено 248.09 (M+H)⁺. Найдено, %: С 68.17, Н 3.80, N 28.47. С₁₄Н₉N₅. Вычислено, %: С 68.01, Н 3.67, N 28.32.

Пример 2. Синтез 5-ариламино-1,2,4-триазинов формулы Ib

Общая методика получения 5-ариламино-1,2,4-триазинов формулы Ib

Смесь соответствующего 5-циано-1,2,4-триазина 1 (0,3 ммоль) и соответствующего анилина (0,33 ммоль) перемешивали при 150 °С в течение 8 ч в атмосфере аргона.

15 Продукты использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. Аналитические образцы были получены методом флэш-хроматографии (смесь хлорформа и этилацетата (9:1) в качестве элюента, R_f 0,3).

6-(4-Бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 1). Выход 90 мг (0.21 ммоль, 70%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.55-7.60 (м, 2Н, С₆Н₄Cl), 7.68-7.73 (м, 2Н, С₆Н₄Br), 7.73-7.78 (м, 2Н, С₆Н₄Br), 8.39-8.45 (м, 2Н, С₆Н₄Cl), 9.43 (уш. с, 1Н, NH), 12.65 (уш. с, 1Н, NH(пиразолил)). ESI-MS, *m/z*: найдено 427.00, вычислено 427.00 (M+H)⁺.

25 6-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-*p*-толил-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 2). Выход 72 мг (0.22 ммоль, 73%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.46 (с, 3Н, Me), 7.33-7.38 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.54-7.62 (м, 3Н, Ph), 7.74-7.79 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 8.29-8.31 (м, 2Н, Ph), 9.27 (уш. с, 1Н, NH), 12.55 (уш. с, 1Н, NH(пиразолил)). ESI-MS, *m/z*: найдено 329.15, вычислено 328.15 (M+H)⁺.

30 6-(4-Метоксифенил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-*p*-толил-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 3). Выход 71 мг (0.20 ммоль, 66%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.46 (с, 3Н, С₆Н₄Me), 3.91 (с, 3Н, OMe), 7.09-7.15 (м, 2Н, С₆Н₄OMe), 7.32-7.38 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.67-7.72 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 8.26-8.32 (м, 2Н, С₆Н₄OMe), 9.20 (уш. с, 1Н, NH), 12.52 (уш. с, 1Н, NH (пиразолил)). ESI-MS, *m/z*: найдено 359.16, вычислено 359.16 (M+H)⁺.

35 3-(4-Метоксифенил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-*p*-толил-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 4). Выход 80 мг (0.22 ммоль, 74%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.48 (м, 3Н, С₆Н₄Me), 3.89 (с, 3Н, OMe), 7.04-7.09 (м, 2Н, С₆Н₄OMe), 7.35-7.42 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.62-7.67 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.89-8.05 (м, 2Н, CH (пиразолил)), 8.33-8.38 (м, 2Н, С₆Н₄OMe), 9.16 (уш. с, 1Н, NH), 12.52 (уш. с, 1Н, NH (пиразолил)). ESI-MS, *m/z*: найдено 359.16, вычислено 359.16 (M+H)⁺.

45 3-(4-Хлорфенил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-*p*-толил-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 5). Выход 73 мг (0.20 ммоль, 67%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.48 (с, 3Н, Me), 7.38-7.42 (м, 2Н, С₆Н₄Cl), 7.55-7.59 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.64-7.67 (м, 2Н, С₆Н₄Me), 7.75-8.28 (м, 2Н, CH (пиразолил)), 8.39-8.42 (м, 2Н, С₆Н₄Cl), 9.35 (уш. с, 1Н, NH), 12.64 (уш. с, 1Н, NH

(пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 363.11, вычислено 363.11 (M+H)⁺.

6-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 6). Выход 70 мг (0.22 ммоль, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.45-7.48 (м, 1H, Н-5

5 (пиридил)), 7.60-7.66 (м, 3H, Ph), 7.79-7.84 (м, 2H, Ph), 7.90 (ддд, 1H, ³*J* = 7.6 Гц, ⁴*J* = 1.8 Гц, Н-4 (пиридил)), 8.14-8.24 (м, 2H, СН (пиразолил)), 8.58-8.62 (м, 1H, Н-3 (пиридил)), 8.85-8.88 (м, 1H, Н-6 (пиридил)). ESI-MS, m/z : найдено 316.13, вычислено 316.13 (M+H)⁺.

N-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 7). Выход 67 мг (0.20 ммоль, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.38-7.44 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.51-7.57 (м, 1H, Н-5 (пиридил)), 7.68-7.74 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.96-8.02 (м, 1H, Н-4 (пиридил)), 8.47-8.52 (м, 1H, Н-3 (пиридил)), 8.83-8.88 (м, 1H, Н-6 (пиридил)), 9.46 (уш. с, 1H, NH), 12.53 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 330.15, вычислено 330.15 (M+H)⁺.

6-(4-Метоксифенил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 8). Выход 79 мг (0.23 ммоль, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 3.91 (с, 3H, OMe), 7.11-7.17 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.50-7.55 (м, 1H, Н-5 (пиридил)), 7.71-7.76 (м, 2H, C₆H₅OMe), 7.94-8.00 (м, 1H, Н-4 (пиридил)), 8.44-8.49 (м, 1H, Н-3 (пиридил)), 8.81-8.85 (м, 1H, Н-6 (пиридил)), 9.45 (уш. с, 1H, NH), 12.54 (уш. с, 1H, NH(пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 346.14, вычислено 346.14 (M+H)⁺.

3-(Фуран-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 9). Выход 67 мг (0.22 ммоль, 74%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 6.76 (дд, 1H, ³*J* = 3.4 Гц, ³*J* = 3.6 Гц, Н-4 (фурил)), 7.40 (дд, 1H, ³*J* = 3.4 Гц, ⁴*J* = 0.8 Гц, Н-3 (фурил)), 7.54-7.62 (м, 3H, Ph), 7.70-7.76 (м, 2H, Ph), 7.88-8.50 (м, 2H, СН (пиразолил)), 8.01-8.03 (м, 1H, Н-5 (фурил)), 9.52 (уш. с, 1H, NH), 12.75 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 305.12, вычислено 305.12 (M+H)⁺.

6-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 10). Выход 64 мг (0.20 ммоль, 67%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7.26-7.30 (м, 1H, Н-4 (тиенил)), 7.55-7.63 (м, 3H, Ph), 7.70-7.76 (м, 2H, Ph), 7.82-7.85 (м, 1H, Н-3 (тиенил)), 7.91 (м, 1H, СН (пиразолил)), 8.00-8.04 (м, 1H, Н-5 (тиенил)), 8.23 (м, 1H, СН (пиразолил)), 9.51 (уш. с, 1H, NH), 12.77 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 321.09, вычислено 321.09 (M+H)⁺.

6-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-3-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 11). Выход 61 мг (0.20 ммоль, 67%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 6.24-6.27 (м, 1H, Н-4 (пирролил)), 6.96-6.98 и 6.99-7.02 (оба м, 1H, Н-3 (пирролил) и Н-5 (пирролил)), 7.53-7.61 (м, 3H, Ph), 7.68-7.72 (м, 2H, Ph), 7.85 (м, 1H, СН (пиразолил)), 8.27 (м, 1H, СН (пиразолил)), 9.25 (уш. с, 1H, NH), 11.80 (уш. с, 1H, NH (пирролил)), 12.67 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 304.13, вычислено 304.13 (M+H)⁺.

3-Метил-6-фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазин-5-амин (Соединение 12). Выход 50 мг (0.20 ммоль, 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 2.55 (с, 3H, Me), 7.52-7.60 (м, 3H, Ph), 7.62-7.69 (м, 2H, Ph), 7.70-7.83 (м, 2H, СН (пиразолил)), 9.23 (уш. с, 1H, NH), 12.67 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ESI-MS, m/z : найдено 253.12, вычислено 253.12 (M+H)⁺.

Пример 3. Синтез N-(1H-пиразол-4-ил)-пиридин-2-аминов формулы Ia

Общая методика получения N-(пиразол-4-ил)-пиридин-2-аминов формулы Ia

Соответствующий 1,2,4-триазин формулы Ib (0,35 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорбензоле (25 мл), затем добавили 2,5-норборнадиен (0,18 мл, 1,75 ммоль).

5 Полученную смесь перемешивали в автоклаве при 215°C в течение 36 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении. Продукты выделяли с помощью колоночной хроматографии (смесь хлорформа и этилацетата (9:1) в качестве элюента, Rf 0,5). Аналитически чистые образцы были получены перекристаллизацией из этанола.

10 3-(4-Бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-пиридин-2-амин (Соединение 13). Выход 110 мг (0,26 ммоль, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.37 (уш. с, 1H, NH), 7.24 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-5 (пиридил)), 7.38-7.42 (м, 2H, C₆H₄Cl), 7.44-7.49 (м, 3H, C₆H₄Br, H-4 (пиридил)), 7.68-7.73 (м, 2H, C₆H₄Cl), 7.95 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 7.97-8.01 (м, 15 2H, C₆H₄Cl). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 109.7, 119.5, 121.5, 122.3, 124.3 (уш, 2C), 127.0, 127.8, 129.7, 131.7, 133.8, 135.1, 137.0, 137.3, 150.7, 153.2. ESI-MS, m/z: найдено 425.02, вычислено 425.02 (M+H)⁺. Найдено, %: C 56.39, H 3.27, N 13.09. C₂₀H₁₄BrClN₄. Вычислено, %: C 56.43, H 3.31, N 13.16.

20 3-Фенил-N-(1H-пиразол-4-ил)-6-p-толилпиридин-2-амин (Соединение 14). Выход 78 мг (0,24 ммоль, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.42 (с, 3H, Me), 6.48 (уш. с, 1H, NH), 7.23 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-5 (пиридил)), 7.28-7.31 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.43-7.47 (м, 2H, Ph, H-4 (пиридил)), 7.48-7.51 (м, 2H, Ph), 7.52-7.55 (м, 2H, Ph) 7.93-7.95 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.96 25 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 21.3, 110.8, 121.2, 126.7 (2C), 128.2, 129.0, 129.5, 129.5, 130.9, 132.5, 136.9, 137.4, 138.3, 138.7, 151.4, 155.1. ESI-MS, m/z: найдено 327.16, вычислено 327.16 (M+H)⁺. Найдено, %: C 77.30, H 5.47, N 17.03. C₂₁H₁₈N₄. 30 Вычислено, %: C 77.28, H 5.56, N 17.17.

3-(4-Метоксифенил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-6-p-толилпиридин-2-амин (Соединение 15). Выход 82 мг (0,23 ммоль, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.42 (с, 3H, Me), 3.89 (с, 3H, OMe), 6.48 (уш. с, 1H, NH), 7.04-7.07 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.20 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-5 35 (пиридил)), 7.27-7.30 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.39-7.43 (м, 3H, C₆H₅Me, H-4 (пиридил)), 7.92-7.95 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.97 (с, 2H, C-H (пиразолил)). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 21.3, 55.4, 110.7, 115.0, 121.0, 124.1, 126.7 (2C), 129.4, 129.5, 130.2, 137.0, 138.2, 138.6, 151.7, 154.8, 159.5. ESI-MS, m/z: найдено 357.16, вычислено 357.17 (M+H)⁺. Найдено, %: C 74.06, H 5.71, N 15.81. C₂₂H₂₀N₄O. Вычислено, %: C 74.14, H 5.66, N 15.72.

6-(4-Метоксифенил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-3-p-толилпиридин-2-амин (Соединение 16). Выход 86 мг (0,24 ммоль, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.45 (с, 3H, Me), 3.88 (с, 3H, OMe), 6.49 (уш. с, 1H, NH), 6.99-7.03 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.18 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-5 45 (пиридил)), 7.32-7.35 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.36-7.39 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.41 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-4 (пиридил)), 7.95 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 7.97-8.01 (м, 2H, C₆H₄OMe). ¹³C ЯМР

(100 МГц, CDCl₃): δ 21.7, 54.3, 109.2, 113.1, 119.8, 124.5 (уш, 2C), 127.0, 127.1, 127.9, 129.2, 131.5, 133.4, 137.0, 137.2, 150.6, 153.6, 159.2. ESI-MS, *m/z*: найдено 357.17, вычислено 357.17 (M+H)⁺. Найдено, %: C 74.12, H 5.59, N 15.80. C₂₂H₂₀N₄O. Вычислено, %: C 74.14, H 5.66, N 15.72. Данные для кристалла C₂₂H₂₀N₄O (M = 356.42 г/моль): триклинная пространственная группа P-1, a = 5.5866(8) Å, b = 9.6159(13) Å, c = 19.475(3) Å α = 84.453 (11)°, β = 86.310(11)°, γ = 73.684(12)°, V = 998.6(2) Å³, Z = 2, T = 295(2) К, μ(Mo K_α) = 0.075 мм⁻¹, D_{calc} = 1.185 г/см³, получено 9073 отражений (6.958° ≤ 2Θ ≤ 58.248°), 4740 независимых (R_{int} = 0.0719, R_{sigma} = 0.1431) которые были использованы во всех вычислениях. Итоговая R₁ = 0.0740, wR₂ = 0.1545 (I > 2σ (I)) и R₁ = 0.2077, wR₂ = 0.2265, GooF = 0.918.

6-(4-Хлорфенил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-3-*p*-толилпиридин-2-амин (Соединение 17).

Выход 76 мг (0.21 ммоль, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.45 (с, 3H, Me), 6.52 (уш. с, 1H, NH), 7.18 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-5 (пиридил)), 7.31-7.40 (м, 4H, C₆H₄Me), 7.40-7.46 (м, 3H, C₆H₄Cl, H-4 (пиридил)), 7.88-7.94 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 7.94-7.99 (м, 2H, C₆H₄Cl). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 20.3, 109.7, 120.9, 124.1 (уш, 2C), 127.0, 127.8, 127.8, 129.2, 129.3, 133.2, 133.5, 137.2, 137.2, 137.3, 151.0, 152.6. ESI-MS, *m/z*: найдено 361.12, вычислено 361.11 (M+H)⁺. Найдено, %: C 69.86, H 4.71, N 15.51. C₂₁H₁₇ClN₄. Вычислено, %: C 69.90, H 4.75, N 15.53.

N-(1H-Пиразол-4-ил)-5-фенил-2,2'-бипиридин-6-амин (Соединение 18). Выход 75 мг (0.24 ммоль, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.48 (уш. с, 1H, NH), 7.28-7.32 (м, 1H, H-5' (пиридил)), 7.44-7.48 (м, 1H, Ph), 7.49-7.57 (м, 5H, Ph, H-5 (пиридил)), 7.83 (ддд, 1H, ³J = 7.6 Гц, ³J = 7.6 Гц, ⁴J = 1.8 Гц, H-4 (пиридил)), 7.92 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-4 (пиридил)), 7.94-7.96 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 8.34-8.37 (м, 1H, H-3' (пиридил)), 8.68-8.70 (м, 1H, H-6' (пиридил)). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 111.8, 121.0, 123.3, 123.4, 123.5, 125.5 (уш, 2C), 128.3, 129.0, 129.5, 136.9, 137.4, 138.6, 149.1, 151.8, 153.6, 156.6. ESI-MS, *m/z*: найдено 314.14, вычислено 314.14 (M+H)⁺. Найдено, %: C 72.76, H 4.97, N 22.33. C₁₉H₁₅N₅. Вычислено, %: C 72.83, H 4.82, N 22.35.

N-(1H-Пиразол-4-ил)-5-*p*-толил-2,2'-бипиридин-6-амин (Соединение 19). Выход 72 мг (0.22 ммоль, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.45 (с, 3H, Me), 6.55 (уш. с, 1H, NH), 7.25-7.29 (м, 1H, H-5' (пиридил)), 7.32-7.36 (м, 2H, C₆H₄Me), 7.38-7.42 (м, 2H, C₆H₄Me) 7.52 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-5 (пиридил)), 7.77-7.82 (м, 1H, H-4' (пиридил)), 7.91 (д, 1H, ³J = 8.0 Гц, H-4 (пиридил)), 7.96 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 8.35-8.38 (м, 1H, H-3' (пиридил)), 8.68-8.71 (м, 1H, H-6' (пиридил)). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 21.3, 111.8, 121.0, 123.4, 125.3, 125.4 (уш, 2C), 128.2, 128.9, 129.1, 130.2, 134.4, 136.9, 138.2, 138.5, 149.1, 151.9, 153.4, 156.7. ESI-MS, *m/z*: найдено 328.15, вычислено 328.16 (M+H)⁺. Найдено, %: C 73.42, H 5.16, N 21.43. C₂₀H₁₇N₅. Вычислено, %: C 73.37, H 5.23, N 21.39.

5-(4-Метоксифенил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-2,2'-бипиридин-6-амин (Соединение 20). Выход 86 мг (0.25 ммоль, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.91 (с, 3H, OMe), 6.51 (уш.

с, 1H, NH), 7.06-7.10 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.29-7.32 (м, 1H, H-5 '(пиридил)), 7.43-7.46 (м, 2H, C₆H₄OMe), 7.52 и 7.91 (оба д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-5 и H-4 (пиридил)), 7.83 (дд, ¹H, ³J = 7.6 Гц, ³J = 7.6 Гц, ⁴J = 1.6 Гц, H-4 '(пиридил)), 7.97 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 8.35-8.38 (м, 1H, H-3 '(пиридил)), 8.69-8.72 (м, 1H, H-6 '(пиридил)). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 111.9, 114.9, 121.0, 123.2, 123.4, 123.7, 125.4 (уш, 2C), 129.4, 130.2, 137.0, 138.5, 149.0, 152.0, 153.1, 156.5, 159.7. ESI-MS, *m/z*: найдено 344.15, вычислено 344.15 (M+H)⁺. Найдено, %: C 69.92, H 4.96, N 20.43. C₂₀H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 69.96, H 4.99, N 20.40.

6-(Фуран-2-ил)-3-фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (Соединение 21). Выход 69 мг (0.23 ммоль, 65%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6.50 (уш. с, 1H, NH), 6.55 (дд, 1H, ³J = 3.4 Гц, 3.6 Гц, H-4 (фурил), 7.00-7.02 (м, 1H, H-3 (фурил)), 7.22 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-5 (пиридил)), 7.43 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-4(пиридил)), 7.45-7.50 (м, 3H, Ph), 7.51-7.56 (м, 3H, Ph, H-5 (фурил)), 7.98 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)). ¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 108.2, 109.0, 111.9, 121.5, 123.7, 124.9 (уш, 2C), 128.2, 129.0, 129.5, 137.4, 138.1, 142.9, 146.7, 151.6, 154.3. ESI-MS, *m/z*: найдено 303.13, вычислено 303.12 (M+H)⁺. Найдено, %: C 71.57, H 4.72, N 18.71. C₁₈H₁₅N₄O. Вычислено, %: C 71.51, H 4.67, N 18.53.

3-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-амин (Соединение 22). Выход 73 мг (0.23 ммоль, 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6.51 (уш. с, 1H, NH), 7.12 (дд, 1H, ³J = 5.0 Гц, 3.5 Гц, H-4 (тиенил)), 7.19 (д, 1H, ³J = 7.8 Гц, H-5 (пиридил)), 7.37 (дд, 1H, ³J = 5.0 Гц, ⁴J = 1.0 Гц, H-3 (тиенил), 7.40 (д, 1H, ³J = 7.8 Гц, H-4 (пиридил)), 7.43-7.49 (м, 3H, Ph), 7.51-7.55 (м, 2H, Ph), 7.57 (дд, 1H, ³J = 3.5 Гц, ⁴J = 1.0 Гц, H-3 (тиенил), 8.00 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)). ¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 109.0, 121.4, 123.9, 124.9, 125.0, 126.7, 128.0, 128.2, 129.0, 129.2, 129.5, 137.4, 138.1, 145.8, 149.9, 151.3. ESI-MS, *m/z*: найдено 319.11, вычислено 319.10 (M+H)⁺. Найдено, %: C 67.92, H 4.43, N 17.61. C₁₈H₁₄N₄S. Вычислено, %: C 67.90, H 4.43, N 17.60.

3-Фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)-6-(1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-2-амин (Соединение 23). Выход 72 мг (0.24 ммоль, 68%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 6.29-6.33 (м, 2H, NH, H-4 (пирролил)), 6.68-6.73 (м, 1H, H-3 (пирролил)), 6.88-6.91 (м, 1H, H-5 (пирролил)), 7.07 (д, 1H, ³J = 7.8 Гц, H-5 (пиридил)), 7.37 (д, 1H, ³J = 7.8 Гц, H-4 (пиридил)), 7.39-7.45 (м, 1H, Ph), 7.45-7.54 (м, 4H, Ph), 7.78 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)), 9.31 (уш. с, 1H, NH (пиразолил)). ¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 106.9, 108.7, 110.3, 119.4, 119.6, 123.4, 126.5 (уш, 2C), 128.0, 129.1, 129.5, 132.0, 137.7, 138.5, 148.0, 151.9. ESI-MS, *m/z*: найдено 302.15, вычислено 302.14 (M+H)⁺. Найдено, %: C 71.71, H 5.03, N 23.26. C₁₈H₁₅N₅. Вычислено, %: C 71.74, H 5.02, N 23.24.

6-Метил-3-фенил-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (Соединение 24). Выход 60 мг (0.24 ммоль, 69%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 2.52 (с, 1H, CH₃), 6.38 (уш. с, 1H, NH), 6.65 (д, 1H, ³J = 7.6 Гц, H-5 (пиридил)), 7.28 (д, 1H, ³J = 7.5 Гц, H-4 (пиридил)), 7.41-7.46 (м, 3H, Ph), 7.49-7.53 (м, 2H, Ph), 7.90 (уш. с, 2H, CH (пиразолил)). ¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 24.3, 113.2, 119.7, 123.8, 125.0, 125.1, 127.9, 129.1, 129.4, 137.8, 137.9, 151.5, 156.1.

ESI-MS, m/z : найдено 251.13, вычислено 251.13 (M+H)⁺. Найдено, %: C 71.96, H 5.63, N 22.36. C₁₅H₁₄N₄. Вычислено, %: C 71.98, H 5.64, N 22.38.

Пример 3. Молекулярный докинг

Поскольку некоторые пиридины и 1,2,4-триазины, присоединенные к пиразолу, были заявлены в качестве кандидатов на противораковые препараты, эксперименты по молекулярному докингу были проведены с использованием моделей целевых белков JAK1, SYK и FAK1.

Молекулярный докинг проводился с использованием программного обеспечения ArgusLab 4.0.1. Предварительно из Protein Data Bank были выгружены комплексы белок-лиганд: [Документ 10].

1) SYK в виде комплекса с 1,2,4-триазиновым производным CHEMBL3416025 [Документ 11] с активностью IC₅₀ = 2...274 нМ (PDB ID: 4RX7) [Документ 12].

2) FAK1 в комплексе с 1,2,4-триазиновым производным CHEMBL2409605 с активностью IC₅₀ = 400 нМ (PDB ID: 4C7T) [Документ 13].

3) JAK1 в комплексе с пиридиновым производным CHEMBL4640981 с активностью IC₅₀ = 774 нМ (PDB ID: 6W8L) [Документ 14].

Во всех комплексах, после подготовки, протокол докинга был проверен путем редокинга нативных лигандов в качестве наномолярных ингибиторов.

Согласно результатам докинга, стандартное отклонение (RMSD) нативных лигандов в комплексах 4RX7, 4C7T, 6W8L составило 1,29, 0,97 и 1,08 Å, соответственно.

Результаты молекулярного докинга ряда изученных лигандов, подготовленные в программе DataWarrior [Документ 15], с рассчитанным количественным показателем активности - свободной энергией связывания (δG) и приведены в таблице 1.

Почти все соединения, согласно данным докинга, оказались более активными по сравнению с наномолярными ингибиторами целевых белков, использованными в качестве эталонных соединений.

Таблица 1. Результаты докинга и анализ показателей *in silico* активности

	средство к белку, ккал/моль		
	SYK 4RX7	FAK1 4C7T	JAK1 6W8L
CHEMBL3416025	-8.65		
CHEMBL2409605		-8.32	
CHEMBL4640981			-8.33
Соединение 1	-9.57	-10.49	-10.33
Соединение 2	-9.22	-10.34	-9.64
Соединение 3	-9.12	-8.69	-8.93
Соединение 4	-8.61	-10.28	-11.42
Соединение 5	-10.28	-9.06	-10.80
Соединение 6	-9.34	-8.58	-9.12
Соединение 7	-9.72	-9.22	-8.57
Соединение 8	-8.46	-8.59	-8.70
Соединение 9	-9,09	-9,56	-9,65
Соединение 10	-9,81	-10,05	-10,58
Соединение 11	-8,40	-8,55	-8,43
Соединение 12	-8,53	-8,68	-8,69
Соединение 13	-10.04	-9.67	-13.82
Соединение 14	-9.97	-11.39	-13.39
Соединение 15	-10.42	-9.37	-12.80
Соединение 16	-10.89	-9.97	-12.44
Соединение 17	-10.25	-10.80	-14.23
Соединение 18	-9.03	-10.09	-10.19

Соединение 19	-10,84	-9,13	-12,25
Соединение 20	-9,51	-9,65	-9,43
Соединение 21	-10,01	-10,06	-9,91
Соединение 22	-9,81	-10,26	-12,58
Соединение 23	-9,44	-9,87	-9,83
Соединение 24	-9,12	-8,76	-9,62

Пример 4. Данные биологических испытаний

Клеточная культура

Противораковый анализ проводили на культивированных клетках глиобластомы человека (A-172, ATCC CRL 1620), протоковой карциномы молочной железы человека (Hs578T, ATCC HTB 126), карциномы печени человека (Hep G2, ATCC HB 8065) и эмбриональных почек человека (HEK-293, ATCC CRL 1573), полученных из Коллекции культур клеток позвоночных (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Клетки культивировали с использованием среды DMEM/F-12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки при 37°C, 5% CO₂ и 98% влажности. Субкультивирование с 0,25% раствором трипсина проводили, когда культура достигала $\geq 90\%$ конfluence.

Оценка жизнеспособности

Соединения 14 и 24 растворяли в ДМСО. Растворы разбавляли культуральной средой DMEM/F-12 с 10% фетальной бычьей сывороткой до исследуемых концентраций: 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024 мкМ. Во всех случаях концентрация ДМСО в конечном растворе не превышала 1%.

Клетки высевали в 96-луночные планшеты при концентрации 4×10^3 клеток на лунку. Через 24 часа в лунки добавляли тестовые соединения 14 и 24 в заданном диапазоне концентраций. Затем клетки инкубировали в течение 24 часов, после чего к культурам добавляли раствор МТТ (3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид) в количестве 20 мкл (5 мг/мл) в лунку. Через 2,5 часа среду удаляли из лунок и добавляли 200 мкл смеси ДМСО и изопропанола, 1:1. Оптическую плотность измеряли на планшетном спектрофотометре при длине волны 570 нм.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе RStudio (версия 1.4.1106 © 2009-2021 RStudio, PBC) с использованием пакета R (версия 4.0.3). Индекс цитотоксичности (IC₅₀) рассчитывали путем построения кривых "доза-ответ" с использованием пакета drc. Парное сравнение проводили с использованием T-статистики с поправкой Хольма.

Таблица 2. Индекс цитотоксичности (IC₅₀) для клеток глиобластомы (A-172), протоковой карциномы молочной железы (Hs578T), карциномы печени человека (HepG2) и нормальной эмбриональной почки человека (HEK-293) для соединений 14 и 24 и цисплатина, мкМ

клеточная линия	IC ₅₀ (mean ± SE)		
	14	24	цисплатин
A-172	49.77 ± 1.96	342.7 ± 14.4	39.5 ± 6.4
HepG2	44.01 ± 2.30	298.4 ± 10.6	422.7 ± 60.7
Hs578T	167.9 ± 18.6	328.3 ± 13.4	122.0 ± 13.3
HEK-293	276.0 ± 14.9	403.1 ± 17.0	102.9 ± 26.1

Поскольку соединения формулы Ia и формулы Ib обладают близкой структурой и, согласно расчетным данным (см. Таблицу 2) характеризуются близким сродством к ферментам, опосредующим противораковую активность, разумно предположить, что все заявленные соединения будут иметь заявленную активность.

Литература

[Документ 1] G. Ouyang, X.-J. Cai, Z. Chen, B.-A. Song, P. S. Bhadury, S. Yang, L.-H. Jin,

W. Xue, D.-Y. Hu, S. Zeng, J. Agric. Food Chem. 2008, 56, 10160-10167.

[Документ 2] N. Gokhan-Kelekci, S. Yabanoglu, E. Kupeli, U. Salgin, O. Ozgen, G. Ucar, E. Yesilada, E. Kendi, A. Yesilada, A. A. Bilgin, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 5775-5786.

[Документ 3] D. Kaushik, S. A. Khan, G. Chawla, S. N. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 2010,
5 45, 3943-3949.

[Документ 4] A. Balbia, M. Anzaldi, C. Macciò, C. Aiello, M. Mazzei, R. Gangemi, P. Castagnola, M. Miele, C. Rosano, M. Viale, Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 5293-5309.

[Документ 5] C. B. Vicentini, C. Romagnoli, E. Andreotti, D. Mares, J. Agric. Food Chem. 2007, 55, 10331-10338.

[Документ 6] Z. J. Jia, B. Kane, J. Rose, S. M. Bauer, Y. Song, Q. Xu, A. Pandey, WO2013/
10 192049, 2013.

[Документ 7] B. C. Barlaam, K. M. Foote, P. Ple, WO2009/153589, 2009.

[Документ 8] C. Menet, B. Schmitt, R. Geney, K. Doyle, J. Peach, N. Palmer, G. Jones, D. Hardy, J. Duffy, WO2013/117649, 2013.

[Документ 9] D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, I. S. Kovalev, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, G. G. Aleksandrov, Russ. J. Org. Chem. 2002, 38, 744-750.

[Документ 10] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, Nucleic Acids Res. 2000, 28, 235-242.

[Документ 11] A. Gaulton, A. Hersey, M. Nowotka, A. P. Bento, J. Chambers, D. Mendez,
20 P. Mutowo, F. Atkinson, L. J. Bellis, E. Cibrián-Uhalte, M. Davies, N. Dedman, A. Karlsson, M. Paula Magariños, J. P. Overington, G. Papadatos, I. Smit, A. R. Leach, Nucleic Acids Res. 2017,
45, D945-D954.

[Документ 12] G. Thoma, A. B. Smith, M. J. van Eis, E. Vangrevelinghe, J. Blanz, R. Aichholz, A. Littlewood-Evans, C. C. Lee, H. Liu, H.-G. Zerwes, J. Med. Chem. 2015, 58, 1950-1963.

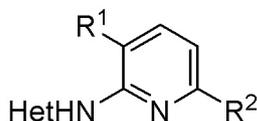
[Документ 13] P. Dao, R. Jarray, N. Smith, Y. Lepelletier, J. Le Coq, D. Lietha, R. Hadj-Slimane, J.-P. Herbeuval, C. Garbay, F. Raynaud, H. Chen, Cancer Lett. 2014, 348, 88-99.

[Документ 14] A. Fensome, C. M. Ambler, E. Arnold, M. E. Banker, J. D. Clark, M. E. Dowty, I. V. Efremov, A. Flick, B. S. Gerstenberger, R. S. Gifford, A. Gopalsamy, M. Hegen, J. Jussif, D. C. Limburg, T. H. Lin, B. S. Pierce, R. Sharma, J. I. Trujillo, F. F. Vajdos, F. Vincent, Z.-K.
30 Wan, L. Xing, X. Yang, X. Yang, Bioorg. Med. Chem. 2020, 28, 115481-115491.

[Документ 15] T. Sander, J. Freyss, M. von Korff, C. Rufener, J. Chem. Inf. Model. 2015, 55, 460-473.

(57) Формула изобретения

35 1. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



40

Ia

где в формуле (Ia)

R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси;

45 R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси; и

Нет представляет собой пиразол-4-ил.

2. Соединение по п.1, где

R^1 представляет собой фенил, 4-бромфенил, толил или 4-метоксифенил;

R^2 представляет собой метил, тиофенил, фуранил, пирролил, пиридил, фенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил или толил; и

Нет представляет собой пиразол-4-ил.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

3-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-*N*-(пиразол-4-ил)-пиридин-2-амин

3-фенил-*N*-(пиразол-4-ил)-6-*p*-толилпиридин-2-амин

3-(4-метоксифенил)-*N*-(пиразол-4-ил)-6-*p*-толилпиридин-2-амин

6-(4-метоксифенил)-*N*-(пиразол-4-ил)-3-*p*-толилпиридин-2-амин

6-(4-хлорфенил)-*N*-(пиразол-4-ил)-3-*p*-толилпиридин-2-амин

N-(пиразол-4-ил)-5-фенил-2,2'-бипиридин-6-амин

N-(пиразол-4-ил)-5-*p*-толил-2,2'-бипиридин-6-амин

5-(4-метоксифенил)-*N*-(пиразол-4-ил)-2,2'-бипиридин-6-амин

6-(фуран-2-ил)-3-фенил-*N*-(пиразол-4-ил)пиридин-2-амин

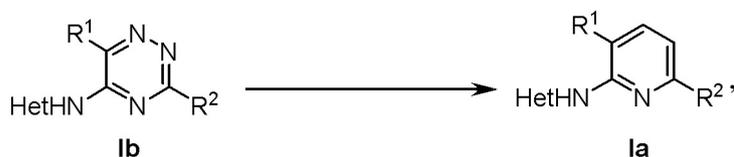
3-фенил-*N*-(пиразол-4-ил)-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-амин

3-фенил-*N*-(пиразол-4-ил)-6-(1*H*-пиррол-2-ил)пиридин-2-амин и

6-метил-3-фенил-*N*-(пиразол-4-ил)пиридин-2-амин.

4. Фармацевтическая композиция для лечения рака, выбранного из глиобластомы человека, протоковой карциномы молочной железы человека, карциномы печени человека и эмбриональных почек человека, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

5. Способ получения соединений формулы (Ia), включающий нагревание соединения формулы (Ib) при 200-240°C в растворителе, представляющем собой галогенированный бензол, с 2,5-норборнадиеном в соответствии со схемой



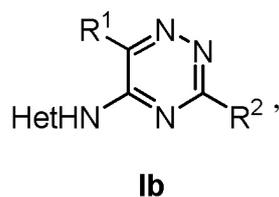
где в формуле (Ia) и в формуле (Ib)

R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси; и

Нет представляет собой пиразол-4-ил.

6. Соединение формулы (Ib)



где в формуле (Ib)

R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, или фенил, необязательно замещенный группой, выбранной из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси; и

Нет представляет собой пиразол-4-ил.

10

15

20

25

30

35

40

45