

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036903**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.13

(21) Номер заявки
201991021

(22) Дата подачи заявки
2017.10.20

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ПИРИДИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АМПА-РЕЦЕПТОРА**

(31) **62/412,868**

(32) **2016.10.26**

(33) **US**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/US2017/057566**

(87) **WO 2018/080917 2018.05.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Эмерикс Майкл К. (US), Дьюрис Марио (HU), Лафортеза Брайан Нго, Леболд Терри Патрик, Мейер Стефен Тодд, Равула Сучитра, Савалль Брэд М., Шайрман Брок Т., Уэйд Уоррен Стэнфилд (US), Геренчер Янош (HU)

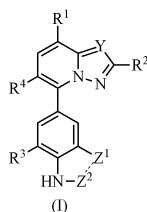
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2015344468**

SIMON JA GROVE ET AL.: "Positive modulators of the AMPA receptor", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS., vol. 10, no. 10, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 1539-1548, XP055448316, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.10.10.1539, the whole document

PIROTTE BI ET AL.: "AMPA receptor positive allosteric modulators: a patent review", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 23, no. 5, 1 May 2013 (2013-05-01), pages 615-628, XP009190352, ISSN: 0962-2594, the whole document
WO-A1-2008113795

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты (I). Также в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и способы применения соединений формулы (I).

**B1****036903****036903****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/412868, поданной 26 октября 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим свойства модуляции AMPA-рецептора, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, химическим способам получения этих соединений и их применению при лечении заболеваний, связанных с активностью AMPA-рецептора у животных, в частности у людей.

Предпосылки создания изобретения

Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в мозге млекопитающих. Глутаматергическая сигнализация принимает участие в широком спектре нейрональных функций, включая обучение и память, долговременную потенцию и синаптическую пластичность.

Глутаматные рецепторы можно разделить на два семейства. Ионотропные глутаматные рецепторы образуют ионные каналы, которые при связывании с агонистом активируются с открытием поры через плазматическую мембрану, через которую могут протекать катионы. Метаботропные глутаматные рецепторы представляют собой связанные с G-белком рецепторы, которые активируют внутриклеточные каскады сигнальной трансдукции. Ионотропные глутаматные рецепторы можно дополнительно разделить на четыре подсемейства на основе гомологии последовательности и чувствительности к экзогенным агонистам. Эти подсемейства следующие: AMPA (α -амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота), NMDA (N-метил-D-аспартат), каинатные и дельта-рецепторы.

Глутаматные рецепторы подтипа AMPA представляют собой активируемые глутаматом ионные каналы, экспрессирующиеся преимущественно на постсинаптических мембранах возбуждающих синапсов в центральной нервной системе. AMPA-рецепторы собираются в виде тетрамер из субъединиц. У млекопитающих экспрессируются четыре субъединицы AMPA-рецептора, называемые GluA1-GluA4. Каждая субъединица GluA может экспрессироваться во множестве сплайсинговых вариантов; два самых распространенных сплайсинговых варианта называются *flip* и *flip*. Субъединицы GluA свободно образуют функциональные гомо- и гетеротетрамеры. Большинство РНК, кодирующих субъединицы GluA2, подвергается посттранскрипционному редактированию с заменой закодированного в геноме глутамина на аргинин. Такое редактирование РНК приводит к тому, что AMPA-рецепторы предпочтительно формируются с двумя единицами GluA2, а также предотвращается вход кальция через активированный рецептор.

В своей нативной среде порообразующие тетрамеры GluA прямо или косвенно ассоциируются с многочисленными вспомогательными белками, которые модифицируют пропускание, локализацию, характеристики активации и фармакологию AMPA-рецептора (AMPA-рецептора). К этим вспомогательным субъединицам относятся цитоскелетные и анкерные белки, другие сигнальные белки и несколько внутриклеточных и трансмембранных белков с неизвестной функцией. Широкое разнообразие белков, способных входить в комплексы с AMPA-рецептором, значительно повышает способность нейрона настраивать характеристики ответа своих синапсов.

Трансмембранные белки регуляции AMPA-рецептора (TARP) представляют собой относительно недавно открытое семейство белков, которые, как было обнаружено, ассоциируются с AMPA-рецепторами и модулируют их активность (Gill и Bredt., *Neuropsychopharmacology* 36(1): 362-363 (2011)). Некоторые TARP демонстрируют регионально-специфическую экспрессию в мозге, что приводит к физиологической дифференциации активности AMPA-рецептора. Например, TARP γ 2-зависимые AMPA-рецепторы преимущественно локализируются в мозжечке и мозговой коре, а TARP γ 8-зависимые AMPA-рецепторы локализируются преимущественно в гиппокампе.

AMPA-рецепторы опосредуют большую часть быстрой нервной передачи через синаптические щели. Таким образом, ингибирование или отрицательная модуляция AMPA-рецепторов является привлекательной стратегией для терапевтического вмешательства при расстройствах ЦНС, характеризующихся чрезмерной нейрональной активностью. Однако, поскольку активность AMPA-рецепторов является столь повсеместно распространенной в ЦНС, общий антагонизм затрагивает большинство областей ЦНС, что приводит к нежелательным эффектам, таким как атаксия, седативный эффект и/или головокружение, и эти эффекты являются общими для всех известных неспецифических антагонистов AMPA-рецепторов.

Эпилепсией по всему миру страдают более 50 млн человек, причем у 30-40% получавших лечение пациентов заболевание является резистентным к имеющимся видам фармакотерапии, и лишь около 8% получавших лечение пациентов удается поддерживать в состоянии без припадков. Эпилепсию часто определяют, когда у человека было отмечено два или более неспровоцированных эпилептических припадков. Международная противосудорожная лига (ILAE) определяет эпилептический приступ как "временное появление признаков и/или симптомов, обусловленных аномально высокой или синхронной нейрональной активностью в мозге". Считается, что в основе припадков лежит ряд причин, что дополнительно повышает сложность лечения эпилепсии. Припадки разделены по их клиническому проявлению и

включают в себя генерализованные припадки (абсансы, атонические, тонико-клонические (большие припадки) и миоклонические), простые и сложные парциальные припадки, припадки смеха, дакритические припадки и эпилептический статус. Существующие варианты терапии нацелены на разнообразные механизмы, включая механизм агонистов рецепторов ГАМК (γ -аминомасляной кислоты), блокаторы кальциевых каналов Т-типа, модуляторы натриевых каналов, модуляцию белка синаптических везикул SV2A и ингибирование ГАМК-трансаминазы. В последнее время также исследуются антагонисты AMPA-рецепторов в качестве средства для лечения припадков.

Антагонисты AMPA-рецепторов являются известными противосудорожными агентами. Как правило, антагонисты AMPA-рецепторов имеют очень узкие терапевтические временные рамки введения; дозы, необходимые для достижения противосудорожной активности, близки или перекрываются с дозами, для которых наблюдались нежелательные эффекты (Michael A. Rogawski. "Revisiting AMPA Receptors as an AntiEpileptic Drug Target" *Epilepsy Currents* 11,2 (2011).) Однако некоторые противосудорожные агенты, такие как таламипанел ((8R)-7-ацетил-5-(4-аминофенил)-8,9-дигидро-8-метил-7Н-1,3-диоксоло[4,5--h][2,3]бензодиазепин), селурампанел (BGG492) (N-[7-изопропил-6-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-2,4-диоксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил]метансульфонамид) и перампанел (5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'Н)-он), являются общими (не-TARP-зависимыми/неселективными) антагонистами AMPA-рецепторов. Однако такие общие антагонистические эффекты затрагивают большинство областей ЦНС, что приводит к нежелательным эффектам.

Известно, что глутамат как возбуждающий нейротрансмиттер обладает нейротоксичностью, вызывая, например, аномальное возбуждение центральных нервов. Нейротоксичность представляет собой неблагоприятное структурное или функциональное изменение в нервной системе, и она может принимать форму слабых или существенных биохимических изменений, аксональной дегенерации, сокращения или разрастания дендритов, потери или перераспределения синапсов или гибели клеток. Многие нервные заболевания предполагают нейротоксический компонент, включая, без ограничений, мозговую ишемию, травму головы, повреждение спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС), хорею Хантингтона, нервные нарушения при СПИДе, эпилепсию, психическое нарушение, нарушение подвижности, боль, спастичность, нервное нарушение, вызванное токсином в пище, различные нейродегенеративные заболевания, различные психические заболевания, хроническую боль, мигрень, боль при раке и диабетическую нейропатию.

Вещества, демонстрирующие антагонистическое действие в отношении рецепторов возбуждающих нейротрансмиттеров, потенциально используются для лечения вышеупомянутых состояний. Например, в публикации WO 2000001376 предполагается, что ингибиторы взаимодействия глутамата с рецепторным комплексом AMPA-рецептора и/или каинатного рецептора могут использоваться для лечения демиелинизирующих расстройств, таких как энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, острая демиелинизирующая нейропатия (синдром Гийена-Барре), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, рассеянный склероз, болезнь Маркиафавы-Биньями, центральный понтинный миелолиз, синдром Девика, болезнь Бало, вызванная ВИЧ или вирусом Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) миелопатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, вторичное демиелинизирующее заболевание; например, поражение ЦНС при красной волчанке, множественный полиартериит, синдром Шегрена, саркоидоз, изолированный церебральный васкулит и т.д.

Гиппокамп соединяет лимбическую систему с фронтальной корой, таким образом связывая эмоции с когнитивными функциями (Small et al., *Nat. Rev. Neurosci.* 12: 585-601, 2011). Мета-анализ посмертных нейропатологических исследований свидетельствует о том, что гиппокамп уменьшается в объеме у пациентов с аффективными расстройствами (Harrison, *Brain* 125:1428-1449, 2002). Гиппокампальные нейроны особенно чувствительны к атрофии под воздействием стресса. Патологические состояния, характеризующиеся чрезмерной активностью в гиппокампе, можно облегчить путем терапевтического вмешательства, избирательно снижающего возбудимость гиппокампа. Модулирование нейрональной возбудимости в гиппокампе может обеспечивать полезный терапевтический эффект при аффективных расстройствах.

Чрезмерная активность в гиппокампе в ответ на эмоционально заряженные стимулы наблюдалась у пациентов с биполярным расстройством по сравнению с контрольными пациентами (обзор Chen et al., *Bipolar Disord.*, 13:1-15, 2011). Длительное лечение нормотимиками, такими как литий и вальпроат, снижало экспрессию поверхностных AMPA-рецепторов в гиппокампе (Du et al., *J Neurosci* 28: 68-79, 2008). Трициклические антидепрессанты могут запускать маниакальное состояние у пациентов с биполярным расстройством (Nolen and Bloemkolk, *Neuropsychobiology*, 42 Suppl 1:11-7, 2000); эти виды лечения могут повышать экспрессию поверхностных AMPA-рецепторов в гиппокампе (Du et al., *J Neurosci* 24: 6578-6589, 2004.)

В нейропсихологической теории тревожности Грея (2003) мозговая перегородка и гиппокамп образуют "систему ингибирования поведения", активируемую в конфликтных ситуациях, провоцирующих тревогу. Следствием этой теории является то, что анксиолитические лекарственные средства действуют путем подавления этой "системы ингибирования поведения".

Действительно, внутригиппокампальной микроинфузии агонистов ГАМК_A достаточно для воспро-

изведения их анксиолитических эффектов (Engin and Treit, Behav Pharmacol 18:365-374, 2007). Традиционные анксиолитики с разнообразными механизмами действия, включая антагонисты рецепторов ГАМК_A, антагонисты рецепторов 5-HT_{1A} и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), подавляют стимулированный стволом мозга тета-ритм в гиппокампе (McNaughton et al., Behav Pharmacol 18: 329-346, 2007). Показано, что прямая инъекция ингибиторов нейронной возбудимости в гиппокамп грызунов снижает гиппокампальный тета-ритм и дает анксиолитический фенотип. Внутригиппокампальное введение ZD7288, ингибитора каналов HCN, замедляло стимулированный стволом мозга тета-ритм у анестезированных крыс, а также увеличивало время, которое крысы проводили в открытых отсеках приподнятого крестообразного лабиринта (Yeung et al., Hippocampus 23:278-286, 2013). Внутригиппокампальное введение фенитоина, ингибитора потенциал-зависимых натриевых каналов и противосудорожного средства, показывало аналогичные воздействия на частоту стимулированного стволом мозга тета-ритма у анестезированных крыс, а также обеспечивало анксиолитический эффект у бодрствующих крыс (Yeung et al., Neuropharmacology 62: 155-160, 2012).

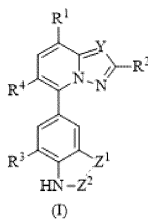
Чрезмерная активность гиппокампа отмечалась у пациентов, страдающих от шизофрении (Heckers и Konradi, Curr Top Behav Neurosci. 4:529-553, 2010). Степень гиперактивности положительно коррелировала с тяжестью симптомов (Tregellas et al., Am J Psychiatry 111: 549-556, 2014). Гиперметаболизм в гиппокампе (особ, в зоне CA1) коррелирует с прогрессированием заболевания у подверженных риску субъектов, а также с тяжестью заболевания у субъектов, у которых диагностирована шизофрения (Schobel et al., Arch Gen Psych, 66: 938-946, 2009). Такая чрезмерная активность в комбинации с чувствительностью гиппокампальных нейронов к эксайтотоксическому повреждению может привести к наблюдаемому сокращению объема гиппокампа у пациентов с шизофренией. Нейропротекция на продромальной и ранней стадиях заболевания может предотвратить прогрессирующее повреждение (Kaur and Cadenhead, Curr Top Behav Neurosci, 2010).

Ввиду клинической значимости AMPA-рецепторов определение соединений, которые модулируют функцию AMPA-рецептора, представляет собой перспективное направление в исследованиях при разработке новых терапевтических агентов. Такие соединения приведены в настоящем документе.

Изложение сущности изобретения

В настоящем документе предложены соединения, являющиеся модуляторами AMPA-рецепторов. В другом аспекте в настоящем документе предложены соединения, модулирующие некоторые TARP-зависимые AMPA-рецепторы. Описанные в настоящем документе соединения приемлемы для лечения состояний, связанных с активностью AMPA-рецепторов, и для лечения состояний, предполагающих селективное модулирование активности TARP-зависимых AMPA-рецепторов, что, таким образом, позволяет лечить такие состояния, как, помимо прочего, аномальная нервная передача через синаптические щели, чрезмерная нейрональная активность, чрезмерная или синхронная аномальная нейрональная активность в мозге, нейротоксичность (например, неблагоприятные структурные или функциональные изменения в нервной системе, слабые или существенные биохимические изменения, аксональная дегенерация, сокращение или разрастание дендритов, потери или перераспределение синапсов или гибель клеток), нейрональная возбудимость в гиппокампе, нейрональная эксайтотоксичность, чрезмерная активность в гиппокампе и т.п.

Изобретение относится к общим и предпочтительным вариантам осуществления, определяемым независимыми и зависимыми пунктами формулы изобретения соответственно, которые прилагаются к настоящему документу и включены в него путем ссылки. Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F и пиридила и

$-\overset{\text{Z}^1}{\text{Z}^1}-\text{Z}^2-$ выбрано из группы, состоящей из -CH=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; и

фармацевтически приемлемым солям, N-оксидам или сольватам соединений формулы (I).

Дополнительные варианты осуществления относятся к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений формулы (I) и фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения, выбранные из веществ, описанных или приведенных в качестве примера в подробном описании ниже.

В дополнительном аспекте изобретение относится к энантиомерам и диастереомерам соединений формулы (I), а также к их фармацевтически приемлемым солям.

В дополнительном аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество по меньшей мере одного соединения, которое выбирают из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте химические варианты осуществления настоящего изобретения могут использоваться в качестве модуляторов AMPA-рецептора. Таким образом, изобретение относится к способу модуляции активности AMPA-рецептора, включая ситуацию, когда такой рецептор находится в организме субъекта, включающему в себя воздействие на AMPA-рецептор эффективного количества по меньшей мере одного соединения, которое выбирают из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов и сольватов соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств из соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью AMPA-рецептора, включающему введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I). Дополнительные варианты осуществления способов лечения подробно описаны ниже.

В другом аспекте способ включает исследование меченных изотопами соединений для исследований метаболизма (предпочтительно с применением ^{14}C), кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), для методик обнаружения или визуализации (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарства или субстрата по тканям, или для радиотерапии пациентов. Например, соединение, меченное ^{18}F или ^{11}C , может оказаться особенно предпочтительным для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ.

Дополнительные варианты осуществления этого изобретения включают в себя способы получения соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств из соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

В другом аспекте, в настоящем документе предложены соединения формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA), фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически активные метаболиты формулы (IA) и формулы (IB).

В дополнительном аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA) и формулы (IB), фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически активные метаболиты формулы (IA) и формулы (IB).

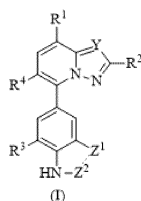
В дополнительном аспекте, в настоящем документе предложены соединения формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA) и формулы (IB), фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически активные метаболиты формулы (IA) и формулы (IB) для лечения любых представленных в настоящем документе патологических состояний.

Цель настоящего изобретения заключается в преодолении или смягчении по меньшей мере одного из недостатков традиционных методологий и/или способов предшествующего уровня техники или в обеспечении приемлемых альтернатив для последних.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

Подробное описание

В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F, и пиридила; и

$\text{--}\overset{\text{Z}^1}{\underset{\text{Z}^2}{\text{--}}}$ выбрано из группы, состоящей из -CH=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)- и

его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где Y представляет собой N.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R¹ представляет собой H.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R¹ представляет собой Cl или F.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R² представляет собой CF₃, CHF₂ или CF₂ (CH₃).

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R² представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R² представляет собой циклопропил.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R² представляет собой OCH₃ или OCH₂CH₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R³ представляет собой H, Cl, CH₃ или CH₂CH₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R³ представляет собой OCH₃ или CN.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R³ представляет собой CF₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой CF₃, CF₂ (CH₃) или CHF₂.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой OCH₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой CH₂CH₃.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой 4-фторфенил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения

предложено соединение формулы (I), где

$\text{--}\overset{\text{Z}^1}{\underset{\text{Z}^2}{\text{--}}}$ представляет собой -CH=N-.

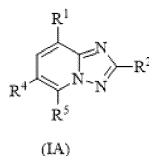
В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где

$\text{--}\overset{\text{Z}^1}{\underset{\text{Z}^2}{\text{--}}}$ представляет собой -CH₂-C(=O)-.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), где

$\text{--}\overset{\text{Z}^1}{\underset{\text{Z}^2}{\text{--}}}$ представляет собой -S-C(=O)-.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IA):



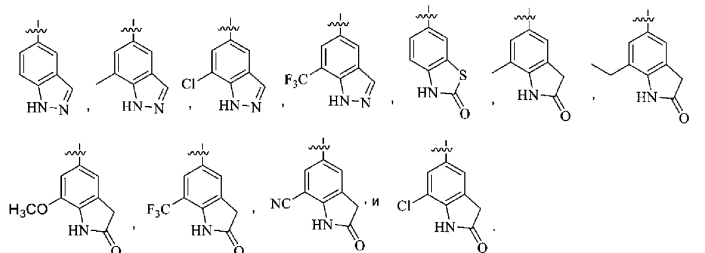
где

R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH_3 и CH_2CH_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-8} циклоалкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, фенила, замещенного F и пиридила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из



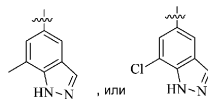
и

его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты.

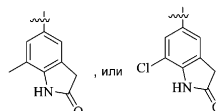
В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R^1 представляет собой H.

В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R^2 представляет собой CF_3 .

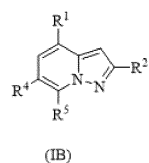
В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R^5 представляет собой



В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R^5 представляет собой



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IB):



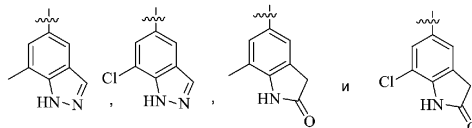
где

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^4 представляет собой CF_2H или CF_3 и

R^5 выбран из группы, состоящей из



И его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты. В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее формулу (IB), где R^2 представляет собой CF_3 , циклопропил или C_{1-6} алкил.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, приведенное ниже в табл. 1.

№ пр.	Название соединения
1	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
2	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
3	5- (2,6-Бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-хлориндолин-2-он;
4	5- (2,6-Бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
5	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
6	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-метил-2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
7	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
8	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
9	7-Хлор-5- (2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
10	7-Метил-5- (2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
11	2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - 5- (7- (трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
12	5- (2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-метоксииндолин-2-он;
13	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6-метокси- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
14	2- (Дифторметил) - 6-метокси-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
15	2- (Дифторметил) - 6-метокси-5- (7-трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

16	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
17	6- (Дифторметил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
18	7-Хлор-5- (6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
19	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метил-индолин-2-он;
20	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метокси-индолин-2-он;
21	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
22	2-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
23	7-Хлор-5- (2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
24	7-Метил-5- (2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
25	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
26	2-Этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
27	7-Хлор-5- (2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
28	5- (2-Этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
29	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
30	8-Хлор-2-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
31	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-8-фтор-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
32	7-Хлор-5- (2-этил-8-фтор-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;

33	2-Циклопропил-8-фтор-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
34	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-фтор-2-изопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
35	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
36	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-изопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
37	2-Изопропил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
38	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
39	2-Циклопропил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
40	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
41	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
42	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (1,1-дифторэтил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
43	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-метокси-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
44	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
45	6- (Дифторметил) - 2-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
46	7-Хлор-5- (6- (дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
47	5- (6- (Дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
48	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
49	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;

50	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6-метокси-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
51	6-Метокси-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
52	6-Этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
53	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (1,1-дифторэтил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
54	6- (2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензо [d] тиазол-2 (3Н) - он;
55	6- (4-Фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
56	6- (4-Фторфенил) - 5- (1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
57	5- (6- (4-Фторфенил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
58	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (пиридин-3-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
59	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (пиридин-4-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
60	6- (4-Фторфенил) - 2-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
61	2-Этил-6- (4-фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
62	2-Циклопропил-6- (4-фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
63	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлор-1Н-индазол;
64	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол;
65	5- (2, 6-Бис (трифторметил) - пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
66	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;
67	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
68	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;
69	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол;
70	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол;
71	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
72	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;
73	7-Хлор-5- (2-изопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол; и
74	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол; и

его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты. В дополнительном варианте осуществления данного изобретения предложено соединение, проиллюстрированное ниже в табл. 2.

Таблица 2

№ пр.	Название соединения
75	7-Хлор-5- (2-циклопропил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
76	2-Циклопропил-8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
77	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
78	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
79	2- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
80	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
81	2-Циклопропил-8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
82	5- (2-Циклопропил-8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
83	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-метил-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
84	8-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
85	7-Метил-5- (8-метил-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
86	2- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
87	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
88	2- (Дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
89	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2, 8-диэтил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
90	2, 8-Диэтил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
91	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-этил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
92	6- (Дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
93	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
94	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;

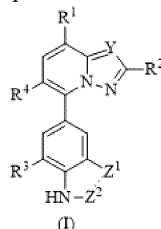
95	6- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
96	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
97	7-Хлор-5- (8-хлор-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
98	5- (8-Хлор-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
99	5- (2-Циклопропил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;
100	7-Хлор-5- (2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
101	2-Этил-8-метил-6- (трифторметил) - 5- (7-трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
102	5- (2-Этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7- (трифторметил) индолин-2-он;
103	7-Хлор-5- (2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
104	7-Этил-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
105	7-Метил-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
106	7-Метокси-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
107	8-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
108	5- (8-Метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 2-оксоиндолин-7-карбонитрил;

109	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
110	7-Хлор-5- (6-дифторметил-8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
111	6- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
112	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
113	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;
114	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
115	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2-этил-8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
116	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2, 8-диметил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
117	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этокси-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
118	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол;
119	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-индолин-2-он;
120	7- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;
121	6- (Дифторметил) - 7- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;
122	5- (6- (Дифторметил) - 4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-индолин-2-он;
123	6- (Дифторметил) - 4-метил-7- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;
124	7-Хлор-5- (6-дифторметил-4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) индолин-2-он; и
125	7- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин; и

его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую:

(А) эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F и пиридила; и

$-\ddot{X}-Z^1--Z^2-\ddot{X}-$ выбрано из группы, состоящей из $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ и $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$; и фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (I); и (B) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

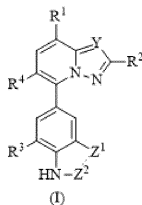
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IA) и формулы (IB), а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA) и формулы (IB), фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (IA) и формулы (IB), и фармацевтически активные метаболиты формулы (IA) и формулы (IB); и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения в табл. 1, а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений из табл. 1, фармацевтически приемлемые пролекарства соединений из табл. 1 и фармацевтически активные метаболиты из табл. 1; и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения в табл. 2, а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений из табл. 2, фармацевтически приемлемые пролекарства соединений из табл. 2 и фармацевтически активные метаболиты из табл. 2 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также в объем изобретения входят изотопные варианты соединений формулы (I), а также формулы (IA) и формулы (IB), такие как, например, дейтерированные соединения формулы (I), а также формулы (IA) и формулы (IB). Также в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды и сольваты изотопных вариантов соединений формулы (I), а также формулы (IA) и формулы (IB). Также в объем изобретения входят фармацевтически приемлемые пролекарства изотопных вариантов соединений формулы (I), а также формулы (IA) и формулы (IB), и фармацевтически активные метаболиты изотопных вариантов соединений формулы (I), а также формулы (IA) и формулы (IB).

В дополнительном варианте осуществления изобретения представлен способ лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью AMPA-рецептора, включающий введение требующего такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F и пиридила; и

$-\ddot{X}-Z^1--Z^2-\ddot{X}-$ выбрано из группы, состоящей из $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ и $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$; и

и их фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов, нуждающемуся в этом субъекту.

Дополнительный аспект данного изобретения представляет собой способ лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью AMPA-рецептора, включающий введение нуждающемуся в подобном лечении субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (IA) или формулы (IB), а также фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (IA) или формулы (IB), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IA) или формулы (IB) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (IA) или формулы (IB).

Глутаматные рецепторы подтипа AMPA представляют собой активируемые глутаматом ионные каналы, экспрессирующиеся преимущественно на постсинаптических мембранах возбуждающих синапсов в центральной нервной системе. AMPA-рецепторы собираются в виде тетрамер из субъединиц. У млекопитающих экспрессируются четыре субъединицы AMPA-рецептора, называемые GluA1-GluA4. В своей природной среде порообразующие тетрамеры GluA прямо или косвенно ассоциируются с многочисленными вспомогательными белками. Широкое разнообразие белков, способных входить в комплексы с AMPA-рецептором, значительно повышает способность нейрона настраивать характеристики ответа

своих синапсов.

АМРА-рецепторы опосредуют большую часть быстрой нервной передачи через синаптические щели. Однако, поскольку активность АМРА-рецепторов является столь повсеместно распространенной в ЦНС, общий антагонизм затрагивает большинство областей ЦНС, что приводит к нежелательным эффектам, таким как атаксия, седативный эффект и/или головокружение, и эти эффекты являются общими для всех известных неспецифичных антагонистов АМРА-рецепторов.

Для преодоления проблем с вышеуказанными побочными эффектами в настоящем документе предполагается, что селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора позволит получать эффективные терапевтические агенты, которые также не имеют побочных эффектов или имеют сниженные побочные эффекты, связанные с введением неселективных модуляторов АМРА-рецепторов. TARP $\gamma 8$ экспрессируется преимущественно в гиппокампе и коре, а TARP $\gamma 2$ экспрессируется преимущественно в мозжечке. В одном аспекте селективное модулирование TARP $\gamma 8$ потенциально позволяет избежать модулирования ассоциированных с TARP $\gamma 2$ комплексов АМРА-рецептора, которые в большей степени преобладают в мозжечке, вследствие чего уменьшаются побочные эффекты, связанные с общим (не-TARP-зависимым/неселективным) антагонизмом к АМРА.

Например, предполагается, что селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора является эффективным противосудорожным/противоэпилептическим терапевтическим средством со сниженными побочными эффектами (например, седацией, атаксией и/или головокружением), ассоциирующимися с общими (не-TARP-зависимыми/неселективными) антагонистами АМРА. Аналогичным образом, снижение чрезмерной возбудимости гиппокампа с применением селективной модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора может приводить к нормализации симптомов шизофрении и может обеспечивать защиту от последующего снижения объема гиппокампа. В еще одном случае селективное ослабление возбудимости гиппокампа посредством селективной модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора может обеспечивать полезный терапевтический эффект для пациентов с биполярным расстройством. Аналогичным образом, селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора в гиппокампе может позволить получить эффективный анксиолитик.

Соответственно, в настоящем документе предложены соединения, являющиеся селективными модуляторами ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора. Соединения, являющиеся селективными модуляторами ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора, облегчают и/или устраняют побочные эффекты (например, седацию, атаксию и/или головокружение) общих (не-TARP-зависимых/неселективных) модуляторов АМРА-рецепторов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения, селективно модулирующие активность комплексов, содержащих рецепторы GluA1, ассоциированные с белком TARP $\gamma 8$.

В одном варианте осуществления селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора относится к селективному антагонизму к ассоциированным с TARP $\gamma 8$ комплексам АМРА-рецептора. В другом варианте осуществления селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора относится к селективному частичному ингибированию ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора. В еще одном варианте осуществления селективный антагонизм к ассоциированным с TARP $\gamma 8$ комплексам АМРА-рецептора относится к отрицательной аллостерической модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора.

Изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем документе, для лечения субъектов, у которых диагностировано или которые страдают от заболевания, расстройства или состояния, опосредованного активностью АМРА-рецептора. Эти способы осуществляются путем введения субъекту соединения изобретения. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, селективны по отношению к модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов АМРА-рецептора.

К опосредованным АМРА-рецепторами заболеваниям, расстройствам или состояниям относятся, без ограничений, церебральная ишемия, травма головы, повреждение спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС), хорея Хантингтона, нервные нарушения при СПИДе, эпилепсия, психические нарушения, нарушение подвижности, боль, спастичность, нервные нарушения, вызванные токсином в пище, различные нейродегенеративные заболевания, различные психические заболевания, хроническая боль, мигрень, боли при раке и диабетическая нейропатия, энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, острая демиелинизирующая нейропатия (синдром Гийена-Барре), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, рассеянный склероз, болезнь Маркиафавы-Биньями, центральный понтинный миелолиз, синдром Девика, болезнь Бало, вызванная ВИЧ или вирусом Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) миелопатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, вторичное демиелинизирующее заболевание (например, поражение ЦНС при красной волчанке, множественный полиартериит, синдром Шегрена, саркоидоз, изолирован-

ный церебральный васкулит и т.д.), шизофрения, депрессия и биполярное расстройство. В некоторых вариантах осуществления опосредованное АМРА заболевание, расстройство или состояние представляет собой депрессию, тревожные расстройства, депрессию с тревожностью, посттравматическое стрессовое расстройство, эпилепсию, шизофрению, продромальную шизофрению или когнитивное расстройство.

В одной группе вариантов осуществления опосредованное АМРА-рецепторами заболевание, расстройство или состояние представляет собой состояние, связанное с гипервозбудимостью гиппокампа. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы селективного ослабления гиппокампальной активности в мозге, включающие в себя введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного АМРА-рецепторами заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой депрессию, включающие в себя введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. При использовании в настоящем документе термин «депрессия» включает в себя, без ограничений, большую депрессию, психотическую депрессию, устойчивое депрессивное нарушение, послеродовую депрессию, сезонное аффективное расстройство, депрессию, резистентную к другим антидепрессантам, маниакально-депрессивный психоз, ассоциированный с биполярным расстройством, посттравматическое стрессовое расстройство и т.п. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного АМРА-рецепторами заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), включающие в себя введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного АМРА-рецепторами заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой эпилепсию, шизофрению или продромальную шизофрению, включающие в себя введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного АМРА-рецепторами заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой когнитивное расстройство, включающие в себя введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. При использовании в настоящем документе термин "когнитивное расстройство" включает в себя, без ограничений, умеренные когнитивные нарушения, амнезию, деменцию, бредовое состояние, когнитивное нарушение, связанное с тревожными расстройствами, аффективные расстройства, психотические заболевания и т. п.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли эффективно предотвращает заболевание; например предотвращает заболевание, состояние или расстройство у субъекта, который может быть предрасположен к развитию заболевания, состояния или расстройства, но еще не испытывает или не имеет признаков патологии или симптоматики заболевания.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

Изобретение можно в более полной мере оценить из нижеследующего описания, включающего следующие определения терминов и заключительные примеры. Для краткости описания всех цитируемых в настоящем описании публикаций, включая патенты, включено в настоящее описание путем ссылки.

Некоторые определения

В настоящем документе термины "включающий в себя", "содержащий", "состоящий из" применяются в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Термин "алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкильная группа представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения алкильная группа представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу. Примеры алкильных групп включают в себя метил (Me), этил (Et), n-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил и группы, которые в свете обычных знаний в данной области и приведенных в настоящем документе идей могут считаться эквивалентными любому одному из вышеприведенных примеров.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи и имеющей по меньшей мере один атом водорода, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения галогеналкильная группа представляет собой C_1 - C_6 галогеналкильную группу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения галогеналкильная группа представляет собой C_1 - C_4 галогеналкильную группу. Одним примером заместителей является фтор. Предпочтительные замещенные алкильные группы изобретения включают в себя тригалогенированные алкильные группы, такие как трифторметильные группы. Термин "галогеналкил" включает в себя, без ограничений, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2Cl$, CH_2-CF_3 и т.п.

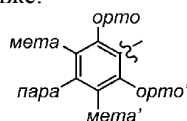
Термин "циклоалкил" относится к моноциклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "галоген" представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин "галогено" представляет

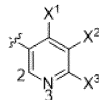
собой хлор, фтор, бром или йод.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или функциональная группа имеет один или более заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин "замещенный" применяется для описания структурной системы, то это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью. Когда для указанной группы или функциональной группы явно не указано, что она является необязательно замещенной или замещенной некоторым указанным заместителем, подразумевается, что такая группа или функциональная группа является незамещенной.

Термины "пара", "мета" и "орто" имеют значения, известные в данной области. Так, например, полностью замещенная фенильная группа имеет заместители на обоих "орто" (о) положениях, расположенных смежно с точкой прикрепления фенильного кольца, обоих "мета" (м) положениях и одном "пара" (п) положении напротив точки прикрепления. В целях дальнейшего уточнения положения заместителей в фенильном кольце 2 разных орто-положения будут обозначены как орто- и орто', а 2 разных мета-положения - как мета- и мета', как показано ниже.



При ссылке на заместители в пиридинильной группе термины "пара", "мета" и "орто" относятся к размещению заместителя по отношению к точке прикрепления на пиридинильном кольце. Например, структура ниже описана как 3-пиридил с заместителем X¹ в орто-положении, заместителем X² в мета-положении и заместителем X³ в пара-положении:



Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина "около". Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор "около" явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого приведенного значения. При указании выхода соединения в процентах приводимый выход относится к массе структурной единицы, для которой указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данной структурной единицы в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации относятся к массовым соотношениям.

Термины "буферизованный раствор" или "буферный" раствор применяются в настоящем документе на взаимозаменяемой основе в соответствии с их стандартным значением. Буферизованные растворы применяются для контроля показателя pH среды, и их выбор, применение и функции известны обычным специалистам в данной области. См., например, публикацию G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005), в которой, в частности, описаны буферные растворы, а также то, как концентрации буферных компонентов относятся к pH буфера. Например, буферизованный раствор получали путем добавления MgSO₄ и NaHCO₃ к раствору в соотношении 10: 1 мас./мас. для поддержания pH раствора около 7,5.

Любая из приведенных в настоящем документе формул представляет как соединения со структурами, показанными данной структурной формулой, так и некоторые вариации или формы таких структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры соединений общей формулы и их смеси считаются представленными в рамках объема данной формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей. Более того, определенные структуры могут существовать как геометрические изомеры (например, цис- и транс-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры.

Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения своих атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются "изомерами".

Стереизомеры, которые не являются зеркальным отражением друг друга, называются "диастереомерами", а те из них, которые являются зеркальными изображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Например, если у соединения асимметричный центр, оно связано с четырьмя разными группами, и возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться

ваться абсолютной конфигурацией своего асимметричного центра и описывается правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, которое обозначается как правое вращение или левое вращение (т.е. как (+)-или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью".

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы соединения определенной структуры и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения π -электронов и атома (как правило, атома Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро преобразуются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Еще одним примером таутомерии являются кислото- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической активности и биологической активности интересующего соединения.

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

Волнистая линия « $\sim$ » обозначает точку прикрепления к остальной части молекулы.

Кроме того, каждая приведенная в настоящем документе формула помимо собственно соединений также включает их гидраты, сольваты и полиморфы, а также их смеси, даже если такие формы не указаны явным образом.

Некоторые соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) или фармацевтически приемлемые соли формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают в себя формы, образуемые в результате взаимодействия или комплексообразования соединений изобретения с одним или более растворителями либо в виде раствора, либо в виде твердой или кристаллической формы. В ряде осуществлений растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) могут быть получены в виде сокристаллов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) получали в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) были кубическими по своей природе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) получали в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) были получены в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в аморфной форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) в растворе переходят в состояние между одной или более кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (а) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую форму такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COOH, включает ссылку на любую из следующих форм: R-COOH_(ТВ), R-COOH_(ТВ) и R-COO⁻_(ТВ). В этом примере R-COOH_(ТВ) относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой фармацевтической композиции или препарате; R-COOH_(ТВ) относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; R-COO⁻_(ТВ) относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из R-COOH, его соли или любой другой структурной единицы, которая обеспечивает R-COO⁻ после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как "действие на структурную единицу соединением формулы R-COOH", означает действие на такую структурную единицу формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как "реакция структурной единицы с соединением формулы R-COOH", относится к реакции: (а) такой структурной единицы в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения R-COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такая структурная единица находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение R-COOH находится в той же среде и, следовательно, на такую структурную единицу действуют такие реагенты, как R-COOH_(водн.) и/или R-COO⁻_(водн.), где нижний индекс "(водн.)" означает "водный" в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь

иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотная основная группа, например, в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают в себя, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейших примеров в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому специалисту в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включено путем ссылки на соединение, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Такие термины, как "цвиттерион", "цвиттерионы", а также их синонимы "цвиттерионное соединение" и "цвиттерионные соединения", являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартный набор определенных научных терминов. В этой связи термину "цвиттерион" присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в "Словаре химических объектов биологического интереса" (ChEBI). Как по существу хорошо известно, цвиттерион или цвиттерионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин "внутренние соли". В других источниках эти соединения называются "диполярными ионами", хотя в других источниках последний термин считается неправильным. В качестве конкретного примера аминокислотная кислота (аминокислота глицин) имеет формулу $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ и в ряде сред (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов относятся к объему данного изобретения, как без труда определит специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединениям настоящего изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления настоящего изобретения. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны специалисту в данной области.

Каждая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченные, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, соответствующие представленным в настоящем документе формулам, за исключением того, что один или более атомов в них заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примерами изотопов, входящих в состав рассматриваемых в изобретении соединений, могут быть изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Такие меченные изотопами соединения полезны при исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением ^{14}C), кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), для способов детекции или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C , могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий или тритий (т. е. ^2H , ^3H), может дать некоторые лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полувыведения *in vivo* или сниженных требований к дозировке. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, и их пролекарства можно по существу получить путем проведения процедур согласно схемам или примерам и способам приготовления, которые описаны ниже, путем замены реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, на доступный реагент с меченными изотопами атомами.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для конкретной химической переменной не означает фиксацию такого выбора функциональной группы для данной переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо химическая переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, выбор для нее варианта из списка возможных в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В соответствии с приведенными выше соображениями по обозначению заместителей и используемой номенклатуре подразумевается, что в настоящем документе явное упоминание некоторого набора возможностей означает, при наличии химического смысла и если не указано иное, независимую ссылку на все возможные варианты осуществления такого набора, а также ссылку на все и каждый возможный вариант осуществления подмножеств явно указанного набора возможных вариантов.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а заместитель $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 , то эти обозначения отно-

ся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой S_4 ; а также эквиваленты каждого из таких вариантов. Более краткая терминология " $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 " соответственно применяется в настоящем документе для целей краткости и не предполагает какого-либо ограничительного характера. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, иллюстрирует различные варианты обозначения заместителей, описанные в настоящем документе. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким членам, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^5 , R^{5a} , Hal, PG, Z^1 и Z^2 , и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Более того, если для любого члена химической структуры или заместителя приводится более чем один вариант, варианты осуществления настоящего изобретения включают различные независимые сочетания вариантов из списков возможных заместителей, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в настоящем документе описано, что заместитель $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 , то этот перечень относится к вариантам осуществления данного изобретения, для которых $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_1 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_2 и S_3 ; $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 и $S_{\text{пример}}$ представляет собой любой эквивалент каждого одного из этих вариантов. Для краткости изложения без ограничения общности в настоящем документе применяется сокращенная терминология: " $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 ". Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, иллюстрирует различные варианты обозначения заместителей, описанные в настоящей заявке. Описанные выше в настоящем документе условные обозначения для заместителей относятся, где это применимо, к таким членам, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^5 , R^{5a} , Hal, PG, Z^1 и Z^2 , и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Предполагается, что номенклатура " C_{i-j} ", где $j > i$, используемая в настоящей заявке для обозначения класса заместителей, включает варианты осуществления настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j , включая i и j . В качестве примера термин " C_{1-3} " относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), и вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3).

Термин C_{n-m} алкил относится к линейной или разветвленной алифатической цепи с общим числом атомов углерода N в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$. Любой двухвалентный заместитель, указанный в настоящем документе, включает различные возможные варианты присоединения, если допустимо более одного такого варианта. Например, упоминание двухвалентного заместителя -A-B-, где $A \neq B$, в настоящем документе относится к такому двухвалентному заместителю -A-B-, где фрагмент A присоединяется к первому замещаемому центру и фрагмент B присоединяется ко второму замещаемому центру, а также к такому двухвалентному заместителю -A-B-, где фрагмент A присоединяется ко второму замещаемому центру и фрагмент B присоединяется к первому замещаемому центру.

Изобретение включает также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), предпочтительно из тех, которые описаны выше, и из тех указанных соединений, примеры которых приведены в настоящей заявке, и способы лечения с применением таких солей.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный или подлежащий одобрению законодательным учреждением федерального правительства, или правительства штата, или соответствующего учреждения в странах помимо США или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеех с целью применения для животных, а более конкретно для человека.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединений, представленных формулой (I) (а также формул (IA) и (IB)), которые являются нетоксичными, биологически переносимыми или иным образом биологически приемлемыми для введения субъекту. Данное вещество должно обладать требуемой фармакологической активностью исходного соединения. См. по существу публикации G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые имеют фармакологический эффект и приемлемы для контакта с тканями пациентов без ненадлежащей раздражающей, токсической или аллергической реакции. Соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) может иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп, и, соответственно, вступать

в реакцию с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, форматы, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibenзутираты, гликоляты, тарtratoы, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Когда соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) содержит азотистое основание, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым соответствующим способом, доступным в данной области техники. Например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтоиновая кислота или коричневая кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, р-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии.

Когда соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфоновая кислота, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым соответствующим способом, например, путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящей заявке в примерах, и любого другого основания и их смеси, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Иллюстративные примеры приемлемых солей включают в себя органические соли, полученные из аминокислот, таких как N-метил-D-глюкамин, лизин, холин, глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, бикарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как трометамин, бензиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Данное изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту дает такое соединение *in vivo* посредством химического или физиологического способа, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или при воздействии физиологических условий (например, пролекарство при приведении к физиологическому значению pH превращается в соединение формулы (I) (а также формул (IA) и (IB))). Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры отбора и приготовления приемлемых производных пролекарственных форм описаны, например, в публикации "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Примеры пролекарств включают в себя соединения, имеющие аминокислотный остаток, или полипептидную цепочку из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно связанных амидной или эфирной связью со свободной амино-, гидроксильной или карбоксигруппой соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB))). Примеры аминокислотных остатков включают в себя двадцать встречающихся в природных условиях аминокислот, которые обычно обозначаются тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) для получения амидных производных.

водных или алкил-содержащих сложноэфирных производных. Примеры амидов включают в себя такие, которые получены от аммония, первичные C_{1-6} алкиламины и вторичные ди(C_{1-6} алкил)амины. Вторичные амины включают в себя функциональные группы с 5- или 6-членным гетероциклоалкильным или гетероарильным кольцом. Примеры амидов включают в себя такие, которые являются производными аммония, C_{1-3} алкил первичные амины и ди(C_{1-2} алкил)амины. Примеры сложных эфиров изобретения включают в себя сложные эфиры C_{1-7} алкила, C_{5-7} циклоалкила, фенила и фенил(C_{1-6} алкила). Предпочтительные сложные эфиры включают в себя сложные метиловые эфиры. Пролекарства также можно получить путем использования свободных гидроксигрупп для получения производных с применением групп, включая гемисукцинаты, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорил оксиметил оксикарбонилы, следуя процедурам, таким как описанные в публикации Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130. Пролекарства также могут обеспечиваться за счет карбаматных производных гидрокси- и аминогрупп. Для получения пролекарств можно также использовать карбонатные производные, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Для получения пролекарств также можно применять гидроксигруппы, такие как (ацилокси)метил и (ацилокси)этил эфиры, где ацильная группа может представлять собой алкилэфир, необязательно замещенный одним или более эфирными, amino или карбоксильными функциональными группами, или где ацильная группа представляет собой аминокислотный эфир, как описано выше. Пролекарства этого типа можно получить в соответствии с описанием, приведенным в публикации Robinson et al., *J Med Chem.* 1996, 39 (1), 10-18. Свободные амины также можно получить в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все эти функциональные группы пролекарств могут иметь в своей структуре дополнительные функциональные группы, такие как простые эфирные группы, аминогруппы и карбоксильные группы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), которые также могут применяться в способах данного изобретения. Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с помощью обычных методик, известных или доступных в данной области. См., например, публикации Bertolini, et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985) и Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, *Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты по данному изобретению приемлемы в качестве модуляторов AMPA-рецептора в способах данного изобретения. В качестве таких модуляторов соединения могут функционировать как антагонисты, агонисты или обратные агонисты. Термин «модуляторы» включает в себя как ингибиторы, так и активаторы, причем термин "ингибиторы" относится к соединениям, которые снижают, блокируют, деактивируют, десенсибилизируют или понижают уровень экспрессии или активность AMPA-рецепторов, а "активаторы" представляют собой соединения, которые увеличивают, активируют, облегчают, сенсibiliзируют или повышают уровень экспрессии или активность AMPA-рецепторов.

Термин "фармацевтически приемлемая несущая среда" обозначает разбавитель, адъювант, эксципиент или носитель, с помощью которого вводится соединение изобретения. Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" обозначает нетоксичное биологически переносимое и иным образом биологически приемлемое для введения субъекту вещество, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом применяемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Термин "субъект" включает в себя людей. В настоящем документе термины "человек", "пациент" и "субъект" применяются на взаимозаменяемой основе.

Термин "лечение" какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т.е. прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может не быть распознан субъектом. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо обоих. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

В способах лечения в соответствии с изобретением терапевтически эффективное количество фармацевтического агента в соответствии с изобретением вводят субъекту, у которого диагностировано или который страдает от заболевания, расстройства или состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество или дозу, достаточную для достижения по существу требуемого те-

терапевтического или профилактического эффекта у пациентов, требующих такого лечения при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, а также с учетом обычных факторов, например, таких как режим или способ применения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предыдущее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарство, а также оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут.). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон приемлемой дозировки составляет от около 0,05 до около 7 г/сутки или от около 10 мг до около 2,5 г/сутки.

"Соединения настоящего изобретения" и эквивалентные выражения предназначены для того, чтобы охватить соединения формулы (I) (а также формул (IA) и (IB)), как описано в настоящем документе, при этом указанное выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, если это допустимо контекстом. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены ли они сами или нет, предполагает охват их солей и сольватов, если это допустимо контекстом.

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства дозировка может быть скорректирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то, и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться длительное периодическое лечение.

Кроме того, соединения изобретения могут применяться в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты могут вводиться как отдельно для совместного приема с соединением изобретения, так и могут быть включены вместе с таким агентом в фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением. В примере осуществления дополнительные активные ингредиенты представляют собой вещества с известной или обнаруженной эффективностью при лечении состояний, расстройств или заболеваний, опосредованных активностью орексина, например другой модулятор орексина или соединение, активное в отношении другой мишени, связанной с конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Комбинацию можно использовать для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного агента в соответствии с изобретением), снижения одного или более побочных эффектов или требуемой дозы активного агента в соответствии с изобретением.

Соединения изобретения можно применять сами по себе или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций изобретения. Фармацевтическая композиция изобретения содержит: (а) эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получить с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, любым приемлемым путем доставки, например перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозитория.

Предпочтительно композиции приготовлены для внутривенной инфузии, местного применения или перорального введения.

Для перорального введения соединения изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения соединения можно вводить в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, общей суточной дозы от около 5 мг до 5 г в сутки можно достичь путем введения дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Примеры жидких эксципиентов для перорального приме-

нения включают в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения могут включать в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения изобретения можно смешать с твердым, полужидким или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно получить путем смешивания соединения изобретения с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, с жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов жирных кислот с короткой цепью, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизированы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смазывающие агенты, такие как лецитин; и при необходимости ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты данного изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное или подкожное, соединения изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозировки, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в форме дозировки на несколько доз, такой как флаконы, из которых может быть отобрана соответствующая доза, или в твердой форме, или в форме концентрата, который может применяться для приготовления составов для инъекций. Иллюстративные дозировки для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин. соединения, смешанного с фармакологическим носителем за время в диапазоне от нескольких минут до нескольких суток.

Для местного применения соединения могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соединения изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

В способах данного изобретения соединения изобретения можно в альтернативном варианте вводить путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде спрея с составом, который также содержит приемлемый носитель.

Ниже описаны примеры соединений, подходящие для способов изобретения, путем ссылки на приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы можно выбирать приемлемым образом так, чтобы требуемые заместители можно было проводить через схему реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, и получать требуемый продукт. В альтернативном варианте может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции и затем при необходимости заменять на требуемый заместитель. Если не указано иное, все переменные определены так, как определено выше со ссылкой на формулу (I) (а также формулы (IA) и (IB)). Реакции можно проводить в диапазоне температур от температуры плавления до температуры кипения с обратным холодильником растворителя и предпочтительно от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником растворителя. Реакционные смеси можно нагревать традиционным способом или в микроволновой печи. Реакции также можно проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры рефлюкса.

Сокращения

Табл. 3. В настоящем документе применяются следующие сокращения.

Таблица 3

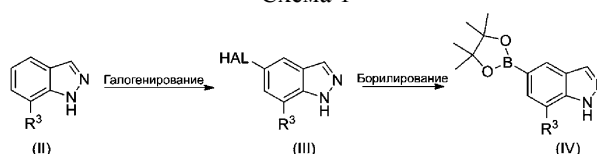
Термин	Аббревиатура/ сокращение
Ацетонитрил	ACN
Уксусная кислота	AcOH
Хлороформ	CHCl ₃
Диатомитовая земля	Celite®
Карбонат цезия	Cs ₂ C ₂ O ₃
Фторид цезия	CsF
Ацетат меди (II)	Cu(OAc) ₂
Сульфат меди (II)	Cu ₂ SO ₄
Диэтиламиносеры трифторид	DAST
1,2-Дихлорэтан	ДХЭ
Дихлорметан	ДХМ
N,N-диметилформамид	ДМФА
2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон	DDQ
1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинон	DMPU
Диметилсульфоксид	ДМСО
Диэтиловый эфир	Et ₂ O
Этилацетат	EtOAc
Этанол	EtOH
Соляная кислота	HCl
Высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
Карбонат калия	K ₂ CO ₃
Калия ацетат	KOAc

Сульфат магния	MgSO ₄
Метил трет-бутиловый эфир	MTBE
Фторид натрия	NaF
Гидроксид натрия	NaOH
Сульфат натрия	Na ₂ SO ₄
Аммиак	NH ₃
Газообразный азот	N ₂
Пара-толуолсульфонат	OTs
Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)	Pd ₂ (dba) ₃
[1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (I)	Pd(dppf)Cl ₂
Комплекс [1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия (II) с дихлорметаном	Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂
Тетракис (трифенилфосфин) палладий (0)	Pd(PPh ₃) ₄
Комнатная температура	комн. темп.
Трифторуксусная кислота	ТФУ
Тетрагидрофуран	ТГФ
Хлор (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II)	XPhos-Pd-G2

Предварительные примеры

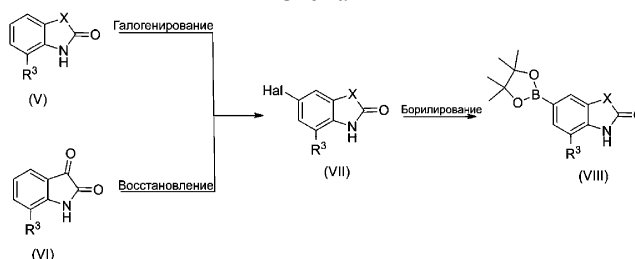
Ниже описаны примеры соединений, используемых в способах изобретения, путем ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также последующие конкретные примеры.

Схема 1



В соответствии со СХЕМОЙ 1, соединение формулы (IV), где R³ представляет собой H, галоген, CH₃ или CF₃ является коммерчески доступным или синтетически доступным из соединения формулы (II), где R³ определен, как указано выше. Соединение индазола формулы (II) обрабатывают электрофильным источником галогена, таким как бром, в подходящем растворителе, таком как ТФУ, с получением соединения формулы (III). Соединение формулы (III) обрабатывают борилирующим агентом, таким как бис(пинаколато)дистор, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, и тому подобного, и подходящего основания, такого как ацетат калия и тому подобное, с применением нагревания, например при температуре 100°C, в растворителе, таком как 1,4-диоксан и тому подобное, с получением соединения формулы (IV), где R³ представляет собой H, галоген, CH₃, или CF₃.

Схема 2

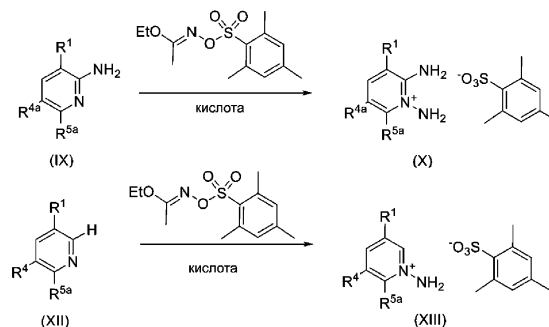


В соответствии со схемой 2, соединение формулы (VIII), где X представляет собой CH₂ или S, и R³ представляет собой H, галоген, CH₃ или OCH₃, является коммерчески доступным или синтетически доступным из соединения формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII), где R³ определен, как указано

выше. Соединение формулы (V) обрабатывают электрофильным источником галогена, таким как бром, в подходящем растворителе, таком как ТФУ или АсОН, с получением соединения формулы (VII), где X представляет собой CH_2 и R^3 представляет собой H, галоген или CH_3 . Альтернативно, соединение изитина формулы (VI), где R^3 представляет собой OCH_3 , обрабатывают гидразин-гидратом при температуре, такой как 80°C , в подходящем растворителе, таком как бутанол, с последующей обработкой подходящим основанием, таким как триэтиламин, и нагревания при температуре, такой как 100°C , с получением соединения формулы (VII), где X представляет собой CH_2 и R^3 представляет собой OCH_3 .

Соединение формулы (VII) обрабатывают борилирующим агентом, таким как бис(пинаколато)дифтор, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, и тому подобного, и подходящего основания, такого как ацетат калия и тому подобное, с применением обычного нагревания, например при температуре 100°C , в растворителе, таком как 1,4-диоксан и тому подобное, с получением соединения формулы (VIII), где X и R^3 определены выше.

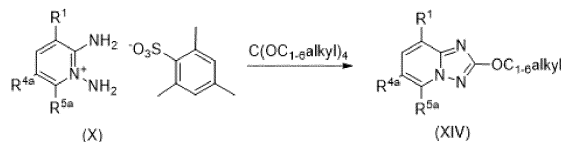
Схема 3



В соответствии со схемой 3 соединение аминокимиридинеивой соли формулы (X) получают из коммерчески доступного или синтетически доступного соединения формулы (IX), где R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил; R^{4a} представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси и R^{5a} представляет собой H или галоген. Например, коммерчески доступное или синтетически доступное соединение формулы (IX) растворяют в растворителе, таком как ДХМ, и вводят в реакцию с аминирующим реагентом (образованным обработкой (Е)-N-((мезитилсульфонил)окси)ацетимида кислоты, такой как хлорная кислота, ТФУ и тому подобное), в растворителе, таком как диоксан и вода, при температуре в диапазоне от 0°C до получения соединения формулы (X), где R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил; R^{4a} представляет собой галоген, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и R^{5a} представляет собой H или галоген.

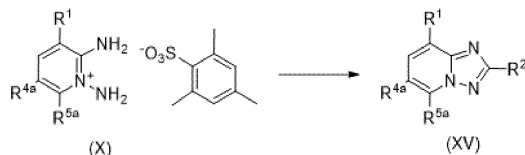
Аналогичным образом, соединение формулы (XII), где R^1 представляет собой H или CH_3 ; R^{4a} представляет собой C_{1-6} галогеналкил; и R^{5a} представляет собой Cl, вводят в реакцию с аминирующим реагентом (образованным обработкой (Е)-N-((мезитилсульфонил)окси)ацетимида кислоты, такой как хлорная кислота, ТФУ и тому подобное), с получением соединения соли аминокимиридиния формулы (XIII).

Схема 4



В соответствии со схемой 4 соединение соли аминокимиридиния формулы (X) обрабатывают тетраметоксиметаном, тетраэтоксиметаном и тому подобным в подходящем растворителе, таком как АсОН, с использованием обычного нагревания, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 70°C с получением соединения формулы (XIV), где R^1 представляет собой H или CH_3 , R^{4a} представляет собой C_{1-6} галогеналкил и R^{5a} представляет собой Cl.

Схема 5



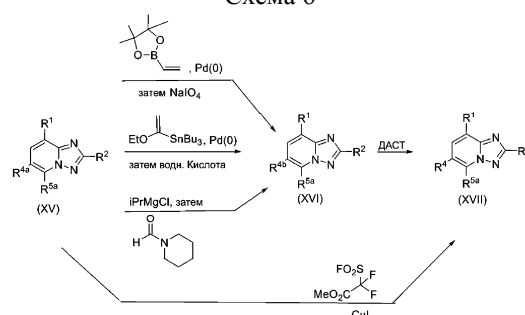
Аминокимиридинеивая соль соединения формулы (X), где R^1 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил; R^{4a} представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил и R^{5a} представляет собой H; конденсируют с подходящим замещенным ангидридом, таким как изомасляный ангидрид, пропионовый ангидрид и тому подобным, в кислотном растворителе, таком как изомасляная кислота, пропионовая кислота и тому подобное, при температуре, такой как 150°C , с получением соединения формулы (XV), где R^1 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил; R^{4a} представляет собой галоген или C_{1-6} галогеналкил; R^{5a} представляет собой H; и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

В альтернативном способе аминокимиридинеивая соль соединения формулы (X), где R^1 представляет

собой H, галоген или C₁₋₆ алкил; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ галогеналкил и R^{5a} представляет собой H или галоген; конденсируют с подходящим замещенным ангидридом, таким как трифторуксусный ангидрид и тому подобное, или подходящим замещенным сложным эфиром, таким как метилдифторацетат, метил-2,2-дифторпропионат и тому подобное, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как метанол, толуол и тому подобное, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 45°C, с получением соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой H, галоген или C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ галогеналкил; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ галогеналкил; и R^{5a} представляет собой H или галоген.

В альтернативном способе соединение формулы (X), где R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил или галоген, R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆ галогеналкил; и R^{5a} представляет собой H или галоген; обрабатывают алифатическим или карбоциклическим альдегидом формулы R⁶ (C=O)H, где R⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₈ циклоалкил, в присутствии добавки, такой как Cu(OAc)₂ или Na₂S₂O₅, в подходящем растворителе, таком как AcOH, MeOH, ДМФА, или их смеси, при температурах, таких как от 70 до 90°C, с получением соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил или галоген; R² представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₈ циклоалкил; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆ галогеналкил; и R^{5a} представляет собой H или галоген.

Схема 6



В соответствии со схемой 6 соединение формулы (XVII), где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₁₋₆ галогеналкил; R⁴ представляет собой CF₂H и R^{5a} представляет собой H; получают из соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₁₋₆ галогеналкил; R⁴ представляет собой иод и R^{5a} представляет собой H. Например, соединение формулы (XV) обрабатывают сложным эфиром пинакола и винилбороновой кислоты в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄, подходящего основания, такого как карбонат натрия, в растворителе, таком как диоксан и вода с использованием микроволнового нагрева при температуре, такой как 110°C, с получением винилового продукта, который окислительно расщепляется путем обработки периодатом натрия с получением соединения формулы (XVI), где R^{4b} представляет собой (C=O)H. Соединение формулы (XVI), где R^{4b} представляет собой (C=O)H обрабатывают нуклеофильным фторирующим реагентом, таким как DAST, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, с использованием обычного нагревания при температуре, такой как 35°C, с получением соединения формулы (XVII).

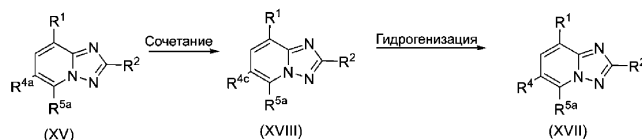
В другом варианте осуществления данного изобретения соединение формулы (XV), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₈ циклоалкил или C₁₋₆ галогеналкил; R⁴ представляет собой галоген и R^{5a} представляет собой H, обрабатывают трибутил(1-этоксivinил)станным в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd₂(dba)₃, фосфинового лиганда, такого как три-о-толилфосфин, подходящего основания, такого как триэтиламин, в растворитель, такой как ДМФА, с использованием микроволнового нагрева при температуре, такой как 110°C, с получением продукта енольного эфира, который немедленно гидролизует водной кислотой, такой как HCl, с получением соединения формулы (XVI), где R^{4b} представляет собой (C=O)CH₃. Соединение формулы (XVI), где R^{4b} представляет собой (C=O)CH₃, обрабатывают нуклеофильным фторирующим реагентом, таким как DAST, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, с использованием традиционного нагревания при температуре, такой как 35°C, с получением соединения формулы (XVII), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆ галогеналкил; R⁴ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил и R^{5a} представляет собой H.

В другом варианте осуществления соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₁₋₆ галогеналкил; R⁴ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил и R^{5a} представляет собой Cl; получают из соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₈ циклоалкил или C₁₋₆ галогеналкил; R^{4a} представляет собой I и R⁵ представляет собой Cl. Например, соединение формулы (XV) подвергается реакции обмена металл-галогена в присутствии сильного основания, такого как изопропилмагнийхлорид, в подходящем растворителе, таком как ТГФ и тому подобное, при температуре, такой как 0°C, с последующей обработкой формилирующим реагентом, таким как N-формилпиперидин, с получением соединения альдегида формулы (XVI), R^{4b} представляет собой (C=O)H. Соединение формулы (XVI) обрабаты-

вают с путем нуклеофильного фторирования, как описано ранее, с получением соединения формулы (XVII), где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

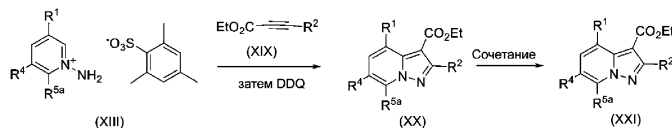
В альтернативном способе соединение формулы (XVII), где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; и R^{5a} представляет собой H; получают из соединения формулы (XV), где R^1 представляет собой CH_3 ; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; R^{4a} представляет собой I; и R^{5a} представляет собой H. Соединение формулы (XV) обрабатывают трифторметилирующим реагентом, таким как метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат, в присутствии добавки, такой как CuI, в подходящей системе растворителей, такой как ДМФА/DMPU, используя микроволновое нагревание, при температуре, такой как $130^\circ C$, с получением соединения формулы (XVII), где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

Схема 7



В соответствии со СХЕМОЙ 7, соединение формулы (XVIII), где R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, получают из соединения формулы (XV), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; R^{4a} представляет собой I; и R^{5a} представляет собой Cl в опосредованной металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакция Стилле. Например, соединение формулы (XV) обрабатывают оловоорганическим реагентом, таким как трибутил(винил)олово и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как ДХЭ, с применением микроволнового нагрева при температуре, такой как $120^\circ C$, с получением соединения формулы (XVIII), где R^{4c} представляет собой $CH=CH_2$. Гидрогенизация соединения формулы (XVIII) в условиях, известных специалисту в данной области техники, например, в атмосфере газообразного водорода, в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd/C и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как MeOH, EtOAc и тому подобное, дает получить соединение формулы (XVII), где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

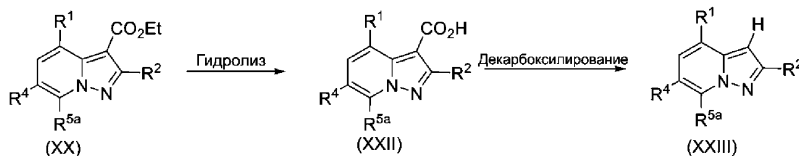
Схема 8



В соответствии со схемой 8 соединение формулы (XIII), где R^1 представляет собой H или CH_3 ; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил и R^{5a} представляет собой Cl; подвергается [3+2] циклоприсоединению в присутствии алкиноата формулы (XIX), где R^2 представляет собой CF_3 , и подходящего основания, такого как Et_3N , K_2CO_3 и тому подобное, в растворителе, таком как ДМФА. Последующая обработка приемлемым окислителем, таким как DDQ, позволяет получить соединение формулы (XX).

Соединение формулы (XX) вводят в реакцию сочетания с соответствующим образом замещенным коммерчески доступным или синтетически доступным бороновым эфиром формулы (IV) в присутствии опосредованной металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки. Например, соединение формулы (XX), где R^1 представляет собой H или CH_3 ; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; и R^{5a} представляет собой Cl; вводят в реакцию с 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазолом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$ и тому подобное, подходящим основанием, таким как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как диоксан, вода или их смесь, с использованием обычного микроволнового нагрева при температуре, такой как $110^\circ C$, с получением соединения формулы (XXI), где R^{5a} представляет собой 7-хлор-1H-индазол-5-ил.

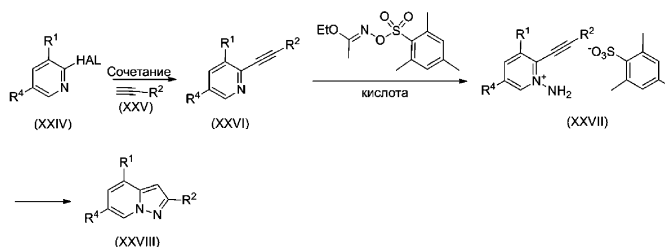
Схема 9



В соответствии со схемой 9 сложноэфирное соединение формулы (XX) гидролизуют в условиях, известных специалисту в данной области техники, например, путем обработки подходящим основанием, таким как гидроксид лития, в системе растворителей, такой как диоксан/вода, при подходящей температуре, такой как $60^\circ C$, с получением соединения формулы (XXII). Соединение формулы (XXII) декарбоксилируют путем обработки каталитическими количествами карбоната серебра и уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как ДМСО, с применением обычного нагрева при температуре, такой как $120^\circ C$, с получением соединения формулы (XXIII), где R^1 представляет собой H или CH_3 ; R^2 и R^4 представляют собой C_{1-6} галогеналкил и R^{5a} представляет собой Cl.

Соединение формулы (XXI), где R^1 представляет собой H; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; и R^{5a} представляет собой 7-хлор-1H-индазол-5-ил, гидролизовали и декарбоксилировали в соответствии со способами, описанными в схеме 9, с получением соединения формулы (I).

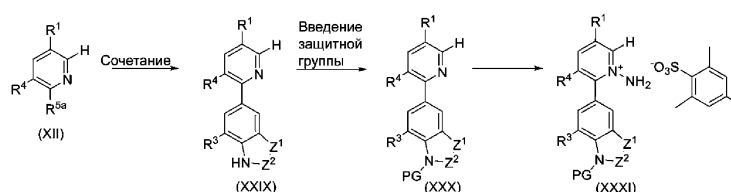
Схема 10



В соответствии со схемой 10, соединение формулы (XXVI), где R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил и R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, получают реакцией кросс-сочетания Соногаширы с концевым алкином и соединением формулы (XXIV), где R^1 представляет собой H, R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил и HAL представляет собой Br. Например, соединение формулы (XXIV) обрабатывают концевым алкином формулы (XXV), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил, в присутствии медного сокатализатора, такого как CuI, палладиевый катализатор, такой как $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ и тому подобное, подходящее аминное основание, такое как диизопропилэтиламин и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФА и тому подобное, с использованием обычного нагревания при температуре, такой как $70^\circ C$, для получения соединения формулы (XXVI), где R^1 , R^2 и R^4 определены выше.

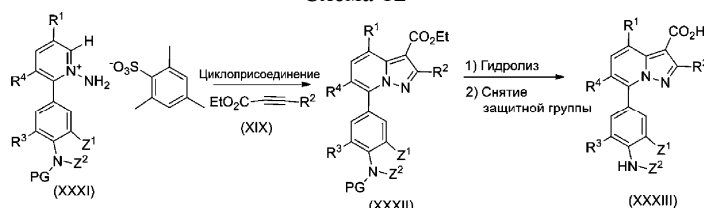
Соединение формулы (XXVI) подвергают взаимодействию с аминирующим реагентом (полученным обработкой (E)-N-((метилсульфонил)окси)ацетимидата кислотой, такой как ТФУ), с использованием ранее описанных условий с получением соединения пиридиния формулы (XXVII). Соединение формулы (XXVII) нагревают в растворителе таком как АсОН при подходящей температуре $80^\circ C$ с получением соединения формулы (XXVIII), где R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-8} циклоалкил и R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

Схема 11



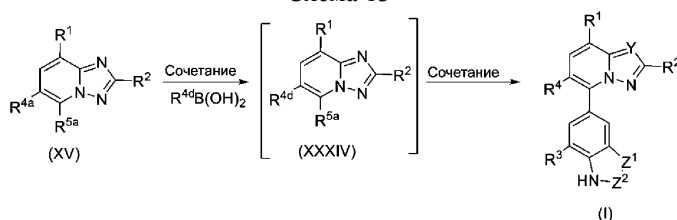
В соответствии со СХЕМОЙ 11, соединение формулы (XIII), где R^1 представляет собой H; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; и R^{5a} представляет собой Br, вводят в реакцию с подходящим образом замещенным коммерчески доступным или синтетически доступным бороновым эфиром, таким как соединение формулы (IV), в присутствии опосредованной металлом реакции кросс-сочетания, такой как реакция Сузуки, как описано ранее, с получением соединения формулы (XXIX). Соединение формулы (XXIX) защищают приемлемой азот-защитной группой (PG), такой как тетрагидропиранил (THP), в условиях, известных специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы (XXX). Соединение формулы (XXVI) подвергают взаимодействию с аминирующим реагентом (полученным обработкой (E)-N-((метилсульфонил)окси)ацетимидата кислотой, такой как ТФУ), с использованием ранее описанных условий с получением соединения пиридиния формулы (XXXI), где $-Z^1-Z^2-$ представляет собой $-CH=N-$ и PG представляет собой THP.

Схема 12



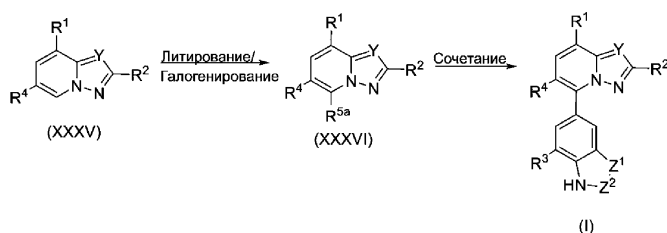
В соответствии со схемой 12, соединение формулы (XXXI) подвергают [3+2] циклоприсоединению в присутствии алкиноата формулы (XIX), где R^2 представляет собой изопропил, в условиях, описанных ранее, для получения соединения формулы (XXXII). Соединение формулы (XXXIII) получают в две стадии из соединения формулы (XXXII). На первой стадии соединение формулы (XXXII) гидролизуют в условиях, описанных ранее, с последующим снятием защиты с защитной группы THP путем обработки водной кислотой, такой как HCl, с получением соединения формулы (XXXIII), где R^1 представляет собой H; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил и $-Z^1-Z^2-$ представляет собой $-CH=N-$.

Схема 13



В соответствии со СХЕМОЙ 13, соединение формулы (XV), где R¹ представляет собой H и R² представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил или C₃₋₈ циклоалкил; R^{4a} представляет собой I и R^{5a} представляет собой Cl; вводят в опосредованную металлом реакцию кросс-сочетания Сузуки с подходящей замещенной коммерчески доступной фенил- или пиридилбороновой кислотой формулы R^{4d}-B(OH)₂, подходящим палладиевым катализатором, таким как Pd(PPh₃)₄, XPhos-Pd-G2, Pd (dppf) Cl₂, PdCl₂-CH₂Cl₂ и тому подобное, основанием, таким как Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и тому подобное, с использованием микроволнового нагрева при температуре, такой как 110-190°C, в системе растворителей, такой как диоксан, вода или их смесь, с получением соединения формулы (XXXIV), которое не выделяют. Соединение формулы (XXXIV) немедленно обрабатывают в том же реакционном сосуде коммерчески доступным или синтетически доступным эфиром бороновой кислоты формулы (IV) или формулы (VIII), где R³ представляет собой H или CH₃; и -Z¹-Z²-представляет собой -CH=N- или -CH₂-C(=O)-; в реакции Сузуки, используя ранее описанные условия с образованием соединения формулы (I), где Y представляет собой N; R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₅ галогеналкил или C₃₋₈ циклоалкил; R³ представляет собой H или CH₃; R⁴ представляет собой фенил, замещенный F, или пиридил и -Z¹-Z²-представляет собой -CH=N- или -CH₂-C(=O)-.

Схема 14



Соединение формулы (XXXV), полученное способами, ранее описанными в предыдущих схемах, где Y представляет собой N или CH; R¹ представляет собой H, галоген или C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкоксиалкил или C₃₋₈ циклоалкил; и R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ циклоалкил; обрабатывают основанием, таким как н-бутиллитий, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при подходящей температуре в диапазоне от -70 до -78°C с последующим гашением электрофильным источником галогена, таким как 1,2-диодэтан, гексахлорэтан, бром и тому подобное, чтобы получить соединение формулы (XXXVI), где R^{5a} представляет собой Br, Cl или I. Соединение формулы (XXXVI) вводят в реакцию кросс-сочетания с коммерчески доступным или синтетически доступным эфиром бороновой кислоты формулы (IV) или формулы (VIII) в ранее описанных условиях реакции Сузуки, чтобы получить соединение формулы (I), где Y представляет собой N или CH; R¹ представляет собой H, галоген или C₁₋₆ алкил; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкоксиалкил или C₃₋₈ циклоалкил; R³ представляет собой H, CH₃ или галоген; R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ алкокси; и -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-, -CH₂-C(=O)- или -S-C(=O)-.

Соединение формулы (XXI), где R¹ представляет собой H; R⁴ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил; и R^{5a} представляет собой 7-хлор-1Н-индазол-5-ил, гидролизуют и декарбоксилируют в соответствии со способами, описанными в схеме 9, с получением соединения формулы (I).

Соединение формулы (XXXIII), где R¹ представляет собой H; R⁴ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил; и -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-, декарбоксилируют в соответствии со способами, описанными в схеме 9, с получением соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие соли с применением способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка амина формулы (I) трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в таком растворителе, как Et₂O, CH₂Cl₂, ТГФ, CH₃OH, хлороформ или изопропанол, позволяет получать соответствующую солевую форму. В альтернативном варианте соли трифторуксусной или муравьиной кислоты можно получить в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хираль-

ный центр, они могут соответственно существовать в форме энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, можно получить в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте можно получить в виде смесей разных форм, таких как рацемические (1: 1) или нерацемические (не 1: 1) смеси. При получении рацемических и нерацемических смесей энантиомеров отдельные энантиомеры могут быть выделены с помощью традиционных способов разделения, известных специалистам в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, превращение в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментная трансформация. При получении региоизомерных или диастереомерных смесей, с учетом конкретных обстоятельств, отдельные изомеры можно получить традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Приведенные ниже конкретные примеры более подробно иллюстрируют настоящее изобретение и различные предпочтительные варианты осуществления.

Примеры

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при к.т. (к.т.) в атмосфере азота. Если растворы были "осушены", для этого по существу использовали осушающий агент, такой как Na_2SO_4 или MgSO_4 . Если смеси, растворы и экстракты были "сконцентрированы", то их, как правило, концентрировали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе CEM (микроволновый реактор) Discover.

В случае реакций, проведенных в условиях непрерывного потока, термин "протекающий через миксер LTF-VS" означает применение шприцевого насоса Chemyx Fusion 100 Touch, соединенного в линию посредством трубок 1/16 дюйма из политетрафторэтилена (ПТФЭ) с миксером LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>), если не указано иное.

Нормально-фазовую хроматографию на силикагеле (FCC) выполняли на силикагеле (SiO_2) с использованием предварительно заправленных картриджей.

Препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ-ВЭЖХ) выполняли с одним вариантом из:

система для ВЭЖХ Agilent с колонкой Xterra Prep RP18 (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм) или колонкой XBridge ^{18}C OBD (5 мкМ, 30×100 или 50×150 мм); подвижную фазу 5% ACN в 20 мМ NH_4OH выдерживали 2 мин, с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 15 мин, после чего выдерживали 99% ACN в течение 5 мин при скорости потока 40 или 80 мл/мин; или

система ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой Inertsil ODS-3 (3 мкМ, 30×100 мм, $T=45^\circ\text{C}$), подвижную фазу: 5% ACN в H_2O (оба с 0,05% ТФУ) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 6 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 3 мин; скорость потока: 80 мл/мин; или

система ВЭЖХ Shimadzu серии LC-8A с колонкой XBridge C18 OBD (5 мкМ, 50×100 мм), подвижную фазу 5% ACN в H_2O (оба с 0,05% ТФУ) выдерживали в течение 1 мин с последующим градиентом 5-99% ACN в течение 14 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 10 мин со скоростью потока 80 мл/мин; или

система ВЭЖХ Gilson с колонкой XBridge C18 (5 мкМ, 100×50 мм), подвижная фаза 5-99% ACN в 20 мМ NH_4OH в течение 10 мин, затем выдерживали при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин.

Подготовительную сверхкритическую высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на подготовительной системе для СФХ Jasco на системе APS 1010 от Berger instruments, либо на системе SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, г. Авиньон, Франция). Разделение проводили при 100-150 бар со скоростью потока в диапазоне 40-60 мл/мин. Колонку нагревали до 35-40°C.

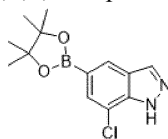
Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD при ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Расчетная (расч.) масса соответствует точной массе.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Для мультиплетности используются следующие обозначения: с=синглет, д=дублет, т=триплет, к=квартет, м=мультиплет, уш.=уширенный. Следует понимать, что для соединений, содержащих способный к обмену протон, указанный протон может быть виден или не виден на спектре ЯМР в зависимости от выбора растворителя, который применяется для построения ЯМР-спектра, и концентрации соеди-

нения в растворе.

Химические названия были составлены с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс) или ACD/Name версии 10.01 (Advanced Chemistry).

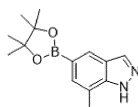
Промежуточное соединение 1. 7-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол



К раствору 5-бром-7-хлор-1Н-индазола (1,0 г, 4,3 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли KOAc (850 мг, 8,6 ммоль), бис (пинаколато) дибор (1,3 г, 5,2 ммоль) и PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ (316 мг, 0,43 ммоль). Раствор дегазировали азотом и затем нагревали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавили солевым раствором и экстрагировали EtOAc (× 2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали и сырой продукт растирали с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (916 мг, 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₁₆BClN₂O₂, 278,5; найденное m/z, 279,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,72 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18-8,05 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 1,31 (с, 12H).

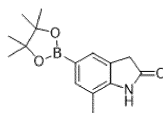
Промежуточное соединение 2. 7-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 5-бром-7-метил-1Н-индазол на 5-бром-7-хлор-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₁₉BN₂O₂, 258,1; найденное m/z, 259,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,30 (с, 12H).

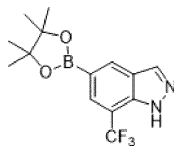
Промежуточное соединение 3. 7-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 5-бром-7-метилиндолин-2-он на 5-бром-7-хлор-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₂ClF₂NO₂, 273,1; найденное m/z, 274,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,55 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,26 (с, 12H).

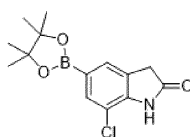
Промежуточное соединение 4. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получают аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 5-бром-7-(трифторметил)-1Н-индазол на 5-бром-7-хлор-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₁₉BN₂O₂, 312,0; найденное m/z, 313,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,38 (с, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09-8,07 (м, J=1,0 Гц, 1H), 1,38 (с, 12H).

Промежуточное соединение 5. 7-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Стадия А. 5-Бром-7-хлориндолин-2-он.

К охлажденному (0°C) раствору 7-хлориндолин-2-она (1,0 г, 6,0 ммоль) в ТФУ (11 мл) порциями добавляли N-бромсукцинимид (1,0 г, 6,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 6

ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток разбавляли и последовательно выпаривали с ДХМ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Сырой продукт растирали с EtOH с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (861 мг, 58%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_5BrClNO$, 244,9; найденное m/z , 246,0 $[M+H]^+$.

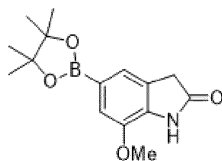
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,92 (с, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,38 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,62 (с, 2H).

Стадия В. 7-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 5-бром-7-хлориндолин-2-он на 5-бром-7-хлор-1H-индазол. Сырой продукт растирали с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,6 г, 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}BClNO_3$, 293,1; найденное m/z , 294,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,94 (с, 1H), 7,43 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,60 (т, $J=1,0$ Гц, 2H), 1,28 (с, 12H).

Промежуточное соединение 6. 7-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он



Стадия А. 5-Бром-7-метоксииндолин-2,3-дион

К суспензии 7-метоксииндолин-2, 3-диона (1,0 г, 5,6 ммоль) в AcOH (5,6 мл) добавляли бром (0,35 мл, 6,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем выливали в лед и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученную смесь фильтровали и твердое вещество промывали H_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (1,3 г, 92%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6BrNO_3$, 256,0; найденное m/z , 257,6 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,22 (с, 1H), 7,48 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=1,8, 0,7$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия В. 5-Бром-7-метоксииндолин-2-он

К раствору 5-бром-7-метоксииндолин-2,3-диона (670 мг, 2,6 ммоль) в н-бутаноле (8 мл) добавляли гидразин-гидрат (153 мкл, 3,1 ммоль). Полученную смесь выдержали при температуре 80°C в течение 3 ч. Температуру поддерживали при 80°C и добавляли триэтиламин (548 мкл, 3,9 ммоль). Затем температуру повышали до 100°C и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и смесь сконцентрировали в вакууме. Сырой остаток суспендировали в смеси гексанов и полученную смесь отфильтровали. Твердое вещество промывали смесью гексанов с получением указанного в заголовке соединения (297 мг, 46%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_8BrNO_2$, 242,0; найденное m/z , 242,9.

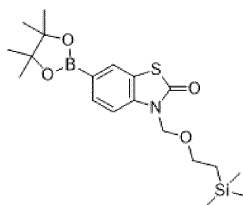
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,52 (с, 1H), 7,09 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,02 (к, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,50 (т, $J=1,0$ Гц, 2H).

Стадия С. 7-Метокси-5-(4,4,5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 5-бром-7-метоксииндолин-2-он на 5-бром-7-хлор-1H-индазол. Сырой продукт растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (265 мг, выход 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{20}BNO_4$, 289,1; найденное m/z , 290,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,55 (с, 1H), 7,16 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 1,28 (с, 12H).

Промежуточное соединение 7. 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



Стадия А. 6-Бром-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он.

К охлажденному (0°C) раствору 6-бромбензо[d]тиазол-2(3H)-она (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) порциями добавляли 60 мас.%, гидрида натрия в минеральном масле (208 мг, 5,2 ммоль). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 20 мин и по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,77 мл, 4,4 ммоль) в течение 10 мин. Смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Сырую смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50%

EtOAc/смесь гексанов) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,2 г, 76%).

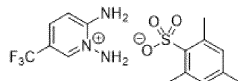
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-8,04 (м, 1Н), 7,66-7,61 (м, 1Н), 7,38 (дд, $J=8,3, 2,8$ Гц, 1Н), 5,42 (д, $J=2,7$ Гц, 2Н), 3,63 (т, $J=7,8$ Гц, 2Н), 0,92 (т, $J=7,8$ Гц, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

Стадия В. 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3Н)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя 6-бром-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3Н)-он на 5-бром-7-хлор-1Н-индазол.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (д, $J=1,1$ Гц, 1Н), 7,74 (дд, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1Н), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 3,64 (дд, $J=8,4, 7,5$ Гц, 2Н), 2,59-2,58 (м, 2Н), 1,38 (с, 12Н), 0,00 (с, 9Н).

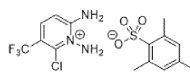
Промежуточное соединение 8. 1,2-Диамино-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



К охлажденному (0°C) раствору этил-(1Е)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидата (5,3 г, 19 ммоль) в диоксане (23 мл) по каплям добавляли 70% хлорную кислоту (20 мл, 232 ммоль). После добавления температуру поддерживали при 0°C в течение 10 мин, а затем сразу добавляли ледяную воду (95 мл). Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой (осторожно: сообщалось, что это соединение потенциально взрывоопасно при высыхании). Белое твердое вещество немедленно растворяли в ДХМ (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Затем фильтрат по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору 5-(трифторметил) пиридин-2-амин (1,5 г, 9,3 ммоль) в ДХМ (79 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли диэтиловый эфир и полученное белое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 100%).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49-8,70 (уш. м., 2Н), 8,64 (с, 1Н), 8,09 (м, 1Н), 7,19 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 6,81 (с, 2Н), 6,74 (уш. с, 2Н), 2,49 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н).

Промежуточное соединение 9. 1,6-Диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



Стадия А. 6-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

Девять отдельных герметично закрытых пробирок, каждая из которых содержала смесь 2,3-дихлор-3-(трифторметил)пиридина (10,0 г, 46,3 ммоль) и гидроксида аммония (91 г, 100 мл, 2600 ммоль), перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры содержимое всех герметично закрытых пробирок объединяли и растворители концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 5-20% EtOAc/петролейный эфир) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (57 г, 66%), которое затвердевало при стоянии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2$, 196,0; найденное m/z , 196,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

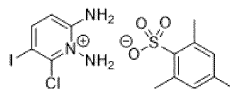
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 5,01 (уш. с, 2Н).

Стадия В. 1,6-Диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К охлажденному (-5°C) раствору ТФУ (429 мл) и воды (45 мл) добавляли этил-(1Е)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидат (124 г, 435 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли ледяную воду (500 мл) и полученный осадок отфильтровывали и промывали водой (2 $\times$ 50 мл). Твердое вещество растворяли в ДХМ (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Фильтрат по каплям добавляли к охлажденной (0°C) суспензии 6-хлор-5-(трифторметил) пиридин-2-амин (57 г, 290 ммоль) в ДХМ (500 мл). После перемешивания при комн. темп, в течение 1 ч реакционную смесь вылили в МТВЕ (200 мл) и затем отфильтровывали. Фильтр-пресную лепешку промывали МТВЕ (3 $\times$ 50 мл) и сушили в вакууме. Твердое вещество растирали с 5: 1 ДХМ/MeOH (300 мл) в течение 3 ч и отфильтровывали. Фильтр-пресную лепешку промывали ДХМ (2 $\times$ 150 мл) и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде серого твердого вещества (75 г, 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,63 (уш. с, 1Н), 9,06 (уш. с, 1Н), 8,08 (д, $J=9,6$ Гц, 1Н), 7,13 (д, $J=9,6$ Гц, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 2,50 (с, 6Н), 2,17 (с, 3Н).

Промежуточное соединение 10. 1,6-Диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат



Стадия А. 6-Хлор-5-иодпиридин-2-амин.

К раствору 6-хлорпиридин-2-амин (50,0 г, 389 ммоль) в ДМФА (700 мл) добавляли N-иодсукцинимид (105 г, 467 ммоль). Раствор коричневого цвета перемешивали при комнатной температу-

ре в течение 12 ч. Смесь вылили в воду (2,1 л) и отфильтровали. Фильтр-пресную лепешку промывали водой (2×500 мл) и затем сушили под вакуумом. Очистка (FCC, SiO₂; 5-20% EtOAc/петролейный эфир) позволила получить указанное в заголовке соединение (83 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₅H₄ClIN₂, 253,9; найденное m/z, 254,7 [M+H]⁺.

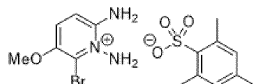
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,69 (уш. с., 2H).

Стадия В. 1,6-Диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 9, заменяя 6-хлор-5-иодпиридин-2-амин на 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на стадии В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (уш. с, 2H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,73 (уш. с, 2H), 6,58 (с, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,16 (с, 3H).

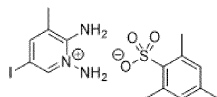
Промежуточное соединение 11. 1,6-Диамино-2-бром-3-метоксипиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 8, заменяя 6-бром-5-метоксипиридин-2-амин на 5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (уш. с, 2H), 7,95 (д, J=9, 8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 6,74 (уш. с, 2H), 6,55 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

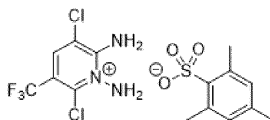
Промежуточное соединение 12. 1,2-Диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



К охлажденному (0°C) раствору этил-(1E)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидата (0,732 г, 2,56 ммоль) в диоксане (3,2 мл) по каплям добавляли 70% хлорную кислоту (2,75 мл, 32,2 ммоль). После добавления температуру поддерживали при 0°C в течение 10 мин, а затем сразу добавляли ледяную воду (13 мл). Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой (осторожно: сообщалось, что это соединение потенциально взрывоопасно при высушивании). Белое твердое вещество немедленно растворяли в ДХМ (5,5 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Затем фильтрат по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору 5-иод-3-метилпиридин-2-амин (0,3 г, 1,28 ммоль) в ДХМ (11 мл). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 часов. Добавляли диэтиловый эфир и полученное белое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (517 мг, 89%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (уш. с, 2H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,81 (уш. с, 2H), 6,73 (с, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Промежуточное соединение 13. 1,2-Диамино-3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

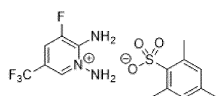


Стадия А. 3,6-Дихлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

К раствору 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,10 г, 5,60 ммоль) в ДМФА (2,3 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (822 мг, 6,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп, добавляли Et₂O (6 мл) и смесь нейтрализовали 1N NaOH. Водный слой экстрагировали EtOAc (× 2) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (× 3), сушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества (1,34 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₆H₃Cl₂F₃N₂, 230,0; найденное m/z, 230,9 [M+H]⁺.

Стадия В. 1,2-Диамино-3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 8, заменяя 3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на 5-(трифторметил)пиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₆H₃Cl₂F₃N₃, 246,0; найденное m/z, 247,0 [M+H]⁺.

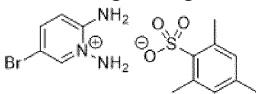
Промежуточное соединение 14. 1,2-Диамино-3-фтор-5-трифторметилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 8, заменяя 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на 5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

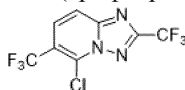
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (уш. с, 2H), 8,56 (м, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,17 (с, 3H).

Промежуточное соединение 15. 1,2-Диамино-5-бромпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



К охлажденной (-5°C) смеси ТФУ (18,0 мл, 235 ммоль) и воды (2,5 мл) добавляли этил-(1E)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидат (12,4 г, 43,4 ммоль) и смесь выдерживали при -5°C в течение 1,5 ч. Добавляли ледяную воду (30 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и добавляли к ледяному холодному раствору 5-бромпиридин-2-амина (5,0 г, 29 ммоль) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. К сырой реакционной смеси добавили диэтиловый эфир (30 мл) и полученный белый осадок отфильтровали и промыли эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrN}_3$, 188,0; найденное m/z , 189,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

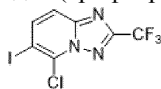
Промежуточное соединение 16. 5-Хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К суспензии 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил) пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 9, 500 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (6,2 мл) при 0°C добавляли Et_3N (0,51 мл, 3,65 ммоль), а затем по каплям через шприц прибавляли трифторуксусный ангидрид (0,26 мл, 1,86 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре 0°C в течение 10 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 и затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 2$), и объединенные органические соединения промывали соляным раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (233 мг, 66%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_2\text{ClF}_6\text{N}_3$, 289,0; найденное m/z , 290,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (м, 1H), 7,93 (м, 1H).

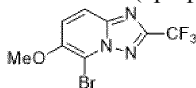
Промежуточное соединение 17. 5-Хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя 1,6-диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_7\text{H}_2\text{ClF}_3\text{IN}_3$, 346,9; найденное m/z , 347,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=9,3$ Гц, 1H).

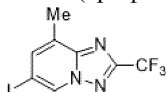
Промежуточное соединение 18. 5-Бром-6-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя 1,6-диамино-2-бром-3-метоксипиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}$, 295,0; найденное m/z , 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H).

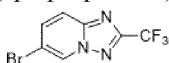
Промежуточное соединение 19. 6-Иод-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{IN}_3$, 326,9; найденное m/z , 327,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

Промежуточное соединение 20. 6-Бром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

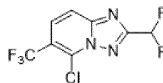


Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя

1,2-диамино-5-бромпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3- (трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

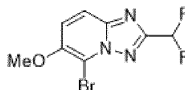
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,59 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 8,01 (м, 1H).

Промежуточное соединение 21. 5-Хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



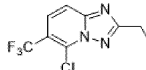
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному продукту 16, заменяя метилдифторацетат на трифторуксусный ангидрид при нагревании до 45°C вместо перемешивания при комн. темп. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_3\text{ClF}_5\text{N}_3$, 271,0; найденное m/z , 272,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 22. 5-Бром-2-(дифторметил)-6-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



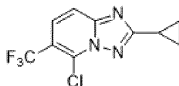
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя 1,6-диамино-2-бром-3-метоксипиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната и метилдифторацетат на трифторуксусный ангидрид вместе с нагреванием при 45°C вместо перемешивания при комн. темп. МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$, 277,0; найденное m/z , 278,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 23. 5-Хлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 1,6-диамино-2-хлор-3- (трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 9) (300 мг, 0,73 ммоль) в AcOH (5,8 мл) и MeOH (2,85 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (66 мг, 0,36 ммоль) и пропиональдегид (0,16 мл, 2,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комн. темп. и разбавляли EtOAc . Смесь аккуратно нейтрализовали 4N NaOH (приблизительно 25 мл), а затем водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (90 мг, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_3$, 249,0; найденное m/z , 250,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

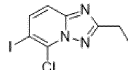
Промежуточное соединение 24. 5-Хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 23, заменяя циклопропанкарбоксальдегид на пропиональдегид и нагревании до 90°C вместо 70°C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_3$, 261,0; найденное m/z , 262,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73 (м, 1H), 7,62 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,18 (м, 4H).

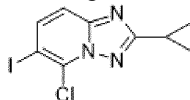
Промежуточное соединение 25. 5-Хлор-2-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 23, заменяя 1,6-диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClIN}_3$, 306,9; найденное m/z , 307,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,99 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

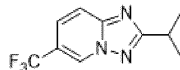
Промежуточное соединение 26. 5-Хлор-2-циклопропил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 23, заменяя 1,6-диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат и циклопропанкарбоксальдегид на пропиональдегид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClIN}_3$, 318,9; найденное m/z , 319,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,14 (м, 4H).

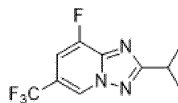
Промежуточное соединение 27. 2-Изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 1,2-диамино-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 8, 0,5 г, 1,3 ммоль) в изомасляной кислоте (1,9 мл) добавляли изомасляный ангидрид (0,66 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин, а затем разбавляли EtOAc и H₂O. Затем смесь нейтрализовали 4N NaOH, водный слой дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂; 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (192 мг, 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₀F₃N₃, 229,1; найденное m/z, 230,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (с, 1H), 7,78 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1H), 3,36-3,23 (м, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 6H).

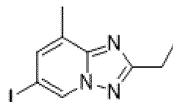
Промежуточное соединение 28. 8-Фтор-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 27, заменяя 1,2-диамино-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,2-диамино-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₉F₄N₃, 247,1; найденное m/z, 249,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,54 (т, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=10,4, 1,5 Гц, 1H), 3,24 (дт, J=13,9, 6,9 Гц, 1H), 1,38 (д, J=6, 9 Гц, 6H).

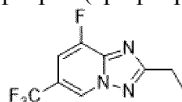
Промежуточное соединение 29. 2-Этил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 27, заменяя 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,2-диамино-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат, пропионовый ангидрид на изомасляный ангидрид и пропионовую кислоту на изомасляную кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₁₀IN₃, 287,1; найденное m/z, 288,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12-9,02 (м, 1H), 7,70-7,60 (м, 1H), 2,82 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,48 (т, J=0,9 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).

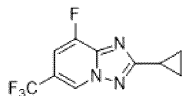
Промежуточное соединение 30. 2-Этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 2-диамино-3-фтор-5-(трифторметил) пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (250 мг, 0,63 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли пропиональдегид (0,17 мл, 2,4 ммоль), затем добавляли метабисульфит натрия (255 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂; 0-100% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (88 мг, 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇F₄N₃, 233,1; найденное m/z, 234,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55-9,51 (м, 1H), 8,04 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 2,92 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 31. 2-Циклопропил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

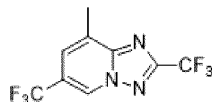


Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 30, заменяя циклопропанкарбоксальдегид на пропиональдегид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₇F₄N₃, 245,1; найденное m/z, 246,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (т, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=10,4, 1,5 Гц, 1H), 2,26 (тт, J=8,2, 4,8

Гц, 1H), 1,16-1,11 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H).

Промежуточное соединение 32. 8-Метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

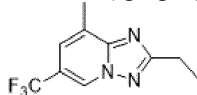


В микроволновую пробирку загружали 6-иод-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (139 мг, 0,43 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,14 мл, 1,1 ммоль), CuI (202 мг, 1,1 ммоль), DMPU (0,3 мл, 2,4 ммоль) и ДМФА (2,7 мл). Пробирку вакуумировали под вакуумом и наполнили N₂ (×3), а затем закрыли крышкой и герметично закрыли. Затем реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®, элюируя MeOH. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток растворили в смеси EtOAc и H₂O. Органический слой промывали насыщ. водн. NH₄Cl, а затем объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (×2).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором (×3), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂; 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла (79 мг, 69%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 2,76 (с, 3H).

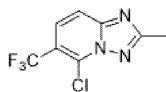
Промежуточное соединение 33. 2-Этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 32, заменяя 2-этил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-иод-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₀F₃N₃, 229,2; найденное m/z, 230,1 [M+H]⁺.

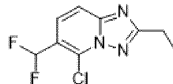
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,73 (т, J=1,5 Гц, 1H), 2,89 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 34. 5-Хлор-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 23, заменяя ацетальдегид на пропионовый альдегид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₅ClF₃N₃, 235,0; найденное m/z, 236,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35. 5-Хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 5-Хлор-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегид.

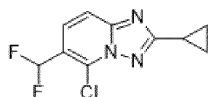
К раствору 5-хлор-2-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 25, 409 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (4,4 мл) при 0°C добавляли изопропилмагнийхлорид (2,0 М в ТГФ; 0,8 мл, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, а затем добавили N-формилпиперидин (0,18 мл, 1,60 ммоль). Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь переносили в перемешивающий раствор AcOH (1 мл) и разбавили EtOAc. Добавили насыщ. водн. NH₄Cl и H₂O и водный слой экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂; 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (194 мг, 70%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₈ClN₃O, 209,0; найденное m/z, 210,0 [M+H]⁺.

Стадия В. 5-Хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К раствору 5-хлор-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегида (217 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (21 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям через шприц добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,82 мл, 6,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и при 35°C в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь выливали на лед (приблизительно 25 мл), разбавляли насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка (FCC, SiO₂; 0-100% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (193 мг, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₈ClF₂N₃, 231,0; найденное m/z, 232,1 [M+H]⁺.

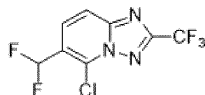
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79-7,69 (м, 2H), 7,03 (т, J=54,4 Гц, 1H), 3,02 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36. 5-Хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 35, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 26) на 5-хлор-2-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8ClF_2N_3$, 243,0; найденное m/z , 244,1 $[M+H]^+$.

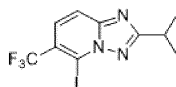
Промежуточное соединение 37. 5-Хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 35, заменяя 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 17) на 5-хлор-2-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_3ClF_5N_3$, 271,0; найденное m/z , 272,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,96 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,07 (т, $J=56$ Гц, 1H).

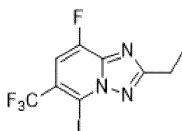
Промежуточное соединение 38. 5-Иод-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 27, 100 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2,9 мл) при $-78^\circ C$ по каплям посредством шприца добавили н-бутиллитий (1,6 М в смеси гексанов; 0,33 мл, 0,52 ммоль). После перемешивания при $-78^\circ C$ в течение 30 мин добавили раствор 1,2-диодэтана (148 мг, 0,524 ммоль) в ТГФ (0,75 мл) и перемешивание поддерживали в течение 10 мин при $-78^\circ C$. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры в течение еще 30 мин, после чего погасили насыщ. водн. NH_4Cl . Водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ ($\times 2$), а объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50% $EtOAc$ /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (127 мг, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_9F_3IN_3$, 355,0; найденное m/z , 356,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,63 (м, 2H), 3,42-3,29 (м, 1H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

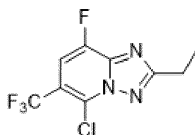
Промежуточное соединение 39. 2-Этил-8-фтор-5-иод-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 38, заменяя 2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6F_4IN_3$, 359,0; найденное m/z , 359,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,00 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,94 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 40. 5-Хлор-2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

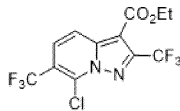


К охлажденному ($-78^\circ C$) раствору 2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (55 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и по каплям в течение 10 мин добавляли н-бутиллитий (1,6 М/смесь гексанов, 0,17 мл, 0,28 ммоль). Перемешивание поддерживали при $-78^\circ C$ в течение 30 мин, а затем по каплям в течение 10 мин добавляли раствор гексахлорэтана (67 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). После добавления смесь нагревали до комн. темп и перемешивали в течение еще 10 мин. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. NH_4Cl и водный слой экстрагировали $EtOAc$ ($\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50%

EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (36 мг, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6ClF_4N_3$, 267,6; найденное m/z , 269,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,97 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 41. Этил-7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



Стадия А. 2-Хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К смеси ТФУ (80 мл, 104 ммоль) и H_2O (8,2 мл) добавляли этил (1E)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидат (15 г, 52,6 ммоль) при $-5^\circ C$ и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (150 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (20×50 мл). Белое твердое вещество растворили в ДХМ (250 мл), сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат охлаждали до $0^\circ C$ и к этому раствору по каплям добавляли 2-хлор-3-(трифторметил)пиридин (9,6 г, 52,9 ммоль). Реакционную смесь давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (800 мл) и осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали Et_2O (100 мл) и сушили в вакууме. Сырой продукт растирали с Et_2O (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (6,18 г, 30%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

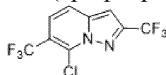
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,15 (дд, $J=6,4$, 1,3 Гц, 1H), 8,87 (уш. с, 2H), 8,70 (дд, $J=8,3$, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, $J=8,1$, 6,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 2,53-2,47 (м, 6H), 2,17 (с, 3H).

Стадия В. Этил-7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат.

К охлажденному раствору ($0^\circ C$) 2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин 2,4,6-триметилбензолсульфоната (1,83 г, 4,61 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли этил-4,4,4-трифторбут-2-иноат (550 мкл, 3,85 ммоль) и триэтиламин (640 мкл, 4,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (2,1 г, 9,25 ммоль). После перемешивания при комн. темп. в течение 1 ч смесь разбавили EtOAc (300 мл) и последовательно промыли водой (2×100 мл), 10% водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Очистка (FCC, SiO_2 ; 40-60% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (715 мг, 51%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_7ClF_6N_2O_2$, 360,0; найденное m/z , 361,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,33 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,38 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 42. 7-Хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 7-Хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота

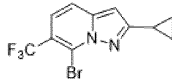
К суспензии этил-7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (535 мг, 1,48 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5: 1, 22,2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (93 мг, 2,21 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре $60^\circ C$ в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию моногидрата гидроксида лития (62 мг, 1,48 ммоль) и продолжали перемешивание при $60^\circ C$ в течение 1,5 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь подкисляли до pH 3 путем добавления 1 M HCl, а затем растворители удаляли в вакууме. Остаток перенесли в воду (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×30 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO_2 ; 5% IPA/ Et_2O) позволила получить указанное в заголовке соединение (185 мг, 37%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_4ClF_6N_2O_2$, 332,0; найденное m/z , 331,0 $[M-H]^-$.

Стадия В. 7-Хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин

К раствору 7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (109 мг, 0,328 ммоль) в ДМСО (5,5 мл) добавляли карбонат серебра (25 мг, 0,0907 ммоль) и AcOH (3 мкл, 0,0524 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре $120^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (3×20 мл) и соевым раствором (2×20 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Очистка (FCC, SiO_2 ; 10% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (53 мг, 56%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H).

Промежуточное соединение 43. 7-Бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 2-(2-Циклопропилэтинил)-5-(трифторметил)пиридин

Смесь 2-бром-5-(трифторметил)пиридина (5 г, 22,1 ммоль), циклопропилацетилена (2,43 мл, 28,7 ммоль), CuI (1,89 г, 9,92 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (409 мг, 0,354 ммоль) и диизопропиламина (5,27 мл, 37,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выпарили при пониженном давлении. Очистка (FCC, SiO₂; 100% Et₂O) позволила получить указанное в заголовке соединение, которое повторно очистили (FCC, SiO₂; 50% ДХМ/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (3,72 г, 79%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₈F₃N, 211,1; найденное m/z, 211,8 [M+H]⁺.

Стадия В. 2-(2-Циклопропилэтинил)-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин; 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К охлажденной (-5°C) смеси ТФУ (12,1 мл, 158 ммоль) и воды (1,4 мл) добавляли этил-(1E)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидат (3,38 г, 11,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли ледяную воду (60 мл) и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали водой (10 × 10 мл). Твердое вещество растворили в ДХМ (40 мл), сушили над MgSO₄ и отфильтровали. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 2-(2-циклопропилэтинил)-5-(трифторметил)пиридин (1,67 г, 7,91 ммоль). Реакционной смеси дали нагреться до комн. темп и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охладили до 0°C и разбавили Et₂O (80 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали Et₂O (2 × 20 мл), получая указанное в заголовке соединение (2,00 г, 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия С. 2-Циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

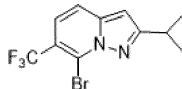
Раствор 2-(2-циклопропилэтинил)-5-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин 2,4,6-триметилбензолсульфоната (1,46 г, 3,42 ммоль) в AcOH (14 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли ледяную воду (20 мл) и pH довели до ~9 добавлением 2 М NaOH. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×70 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×50 мл), сушили над MgSO₄, отфильтровали и выпарили. Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO₂; 100% диизопропиловый эфир) с получением указанного в заголовке соединения (727 мг, 93%) в виде светло-коричневой жидкости. МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для C₁₁H₉F₃N₂, 226,1; найденное m/z, 227,1 [M+H]⁺.

Стадия D. 7-Бром- 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

К охлажденному (-70°C) раствору 2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридина (101 мг, 0,447 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли н-бутиллитий (2,27 М в н-гексане, 260 мкл, 0,590 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до -40°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до -70°C и добавляли бром (30 мкл, 0,583 ммоль) в ТГФ (600 мкл). Температуру поддерживали при -70°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакцию погасили насыщ. водн. NH₄Cl (1 мл) и растворители удалили в вакууме. Остаток перенесли в ДХМ (50 мл) и органический слой промывали водой (30 мл), сушили над MgSO₄, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂; 50% ДХМ/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (54 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₈BrF₃N₂, 304,0; найденное m/z, 305,0 [M+H]⁺.

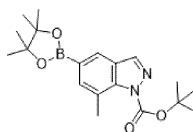
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,11-1,03 (м, 2H), 0,91-0,82 (м, 2H).

Промежуточное соединение 44. 7-Бром-2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 43, заменяя 3-метилбут-1-ин на циклопропилацетилен на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₀BrF₃N₂, 306,0; найденное m/z, 306,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45. трет-Бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-1-карбоксилат.



Стадия А. трет-Бутил-5-бром-7-метил-1Н-индазол-1-карбоксилат.

Смесь 5-бром-7-метил-1Н-индазола (5 г, 23,7 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (7,8 г, 35,7 ммоль), триэтиламина (3,65 мл, 26,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (300 мг, 2,46 ммоль) в ацетонитриле (100

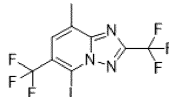
мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпарили с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г, выход сырого продукта 97%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{15}BrN_2O_2$, 310,0; найденное m/z , 254,7 $[M+H-t-Bu]^+$

Стадия В. трет-Бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 1, заменяя трет-бутил-5-бром-7-метил-3а,7а-дигидро-1Н-индазол-1-карбоксилат на 5-бром-7-хлор-1Н-индазол.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,93 (с, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 2,53-2,47 (м, 3H), 1,65 (с, 9H), 1,30 (с, 12H).

Промежуточное соединение 46. 5-Иод-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

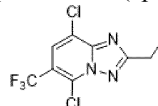


Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 38, заменяя 8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 32) на 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_4F_6N_3$, 394,9; найденное m/z , 396,0 $[M+H]^+$.

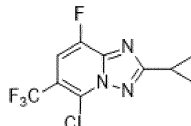
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (с, 1H), 2,66 (с, 3H).

Промежуточное соединение 47. 5,8-Дихлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 1,2-диамино-3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензол-сульфоната (промежуточное соединение 13, 397 мг, 0,89 ммоль) в $AcOH$ (7 мл) и $MeOH$ (3,5 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (80,8 мг, 0,45 ммоль) и пропионовый альдегид (0,19 мл, 2,67 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительную порцию $Cu(OAc)_2$ (162 мг, 0,89 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до комн. темп, растворитель удалили в вакууме и остаток суспендировали в $EtOAc$. Суспензию промыли насыщенным водн. NH_4Cl и водный слой экстрагировали $EtOAc$ (x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% $EtOAc$ /смесь гексанов) позволило получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (90 мг, 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6Cl_2F_3N_3$, 283,0; найденное m/z , 284,0 $[M+H]^+$.

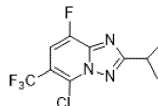
Промежуточное соединение 48. 5-Хлор-2-циклопропил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 40, заменяя 2-циклопропил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 31) на 2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_6ClF_4N_3$, 279,0; найденное m/z , 279,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,02 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,22 (тт, $J=8,3, 4,9$ Гц, 1H), 1,09-1,03 (м, 2H), 0,96 (дт, $J=7,2, 4,0$ Гц, 2H).

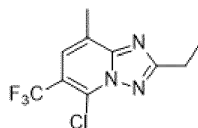
Промежуточное соединение 49. 5-Фтор-8-фтор-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 40, заменяя 8-фтор-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 28) на 2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

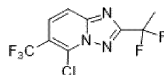
МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8ClF_4N_3$, 281,6; найденное m/z , 283,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 50. 5-Хлор-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



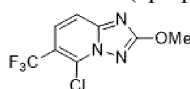
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 40, заменяя 2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 33) на 2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_9ClF_3N_3$, 263,0; найденное m/z , 264,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 51. 5-Хлор-2-(1,1-дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



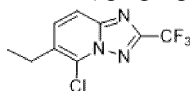
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному продукту 16, заменяя метил-2,2-дифторпропионат на трифторуксусный ангидрид при нагревании до 45°C вместо перемешивания при комн. темп. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_5ClF_5N_3$, 285,0; найденное m/z , 285,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 52. 5-Хлор-2-метокси-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 9, 100 мг, 0,24 ммоль) в $AcOH$ (0,3 мл, 5,24 ммоль) добавляли тетраметоксиметан (0,65 мл, 4,86 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем охлаждали до комн. темп., растворитель удаляли в вакууме. Осадок разбавляли $EtOAc$ и промывали насыщ. водн. $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дважды с помощью $EtOAc$. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50% $EtOAc$ /смесь гексанов) позволило получить белое твердое вещество (21 мг, 34%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_5ClF_3N_3O$, 251,0; найденное m/z , 252,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 53. 5-Хлор-6-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 5-Хлор-2-(трифторметил)-6-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

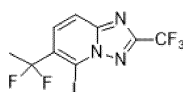
В микроволновую пробирку загружали 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 17, 200 мг, 0,58 ммоль), трибутил(винил)олово (0,22 мл, 0,75 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40,4 мг, 0,058 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (4,1 мл). Из пробирки откачали воздух в вакууме, повторно заполнили N_2 (×3), затем закрывали крышкой и герметично закрыли. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин. Добавили $EtOAc$ (12 мл) и 15% водный раствор KHF_2 (4 мл) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ (×2), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-30% $EtOAc$ /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (112 мг, 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_5ClF_3N_3$, 247,0; найденное m/z , 248,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 5,95 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J=11,1$ Гц, 1H).

Стадия В. 5-Хлор-6-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Смесь 5-хлор-2-(трифторметил)-6-винил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (30 мг, 0,121 ммоль) и 10% палладия на угле (6 мг, 0,056 ммоль) в $MeOH$ (1,2 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 ч. После продувки азотом реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®, элюируя $EtOAc$. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_7ClF_3N_3$, 249,0; найденное m/z , 250,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 54. 6-(1,1-Дифторэтил)-5-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 1-(2-(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)этан-1-он.

Раствор 6-бром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 20, 400 мг, 1,5 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,61 мл, 1,8 ммоль), три-о-толилфосфина (91,5 мг, 0,3 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (138 мг, 0,15 ммоль) в безводном ДМФА (10,0 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем добавили триэтиламин (0,25 мл, 1,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в

микроволновом реакторе в течение 50 мин. После охлаждения до комн. темп. концентрированная водн. HCl (1,0 мл) была добавлена и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия и полученную суспензию экстрагировали ДХМ (×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂; 0-50% EtOAc/смесь гексанов) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (343 мг, 98%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₆F₃N₃O, 229,1; найденное m/z, 229,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,91 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=9,4, 1,7 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=9,4, 0,9 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H).

Стадия В. 6-(1,1-Дифторэтил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 35, заменяя 1-(2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)этан-1-он на 5-хлор-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегид на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₆F₃N₃, 251,1; найденное m/z, 252,0 [M+H]⁺.

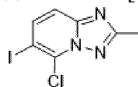
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85-8,84 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 2,04 (т, J=18,2 Гц, 3H).

Стадия С. 6-(1,1-Дифторэтил)-5-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 38, заменяя 6-(1,1-дифторэтил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89-7,75 (м, 2H), 2,13 (т, J=18,1 Гц, 3H).

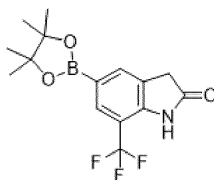
Промежуточное соединение 55. 5-Хлор-6-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



К раствору 1,6-диамино-2-хлор-3-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 10, 500 мг, 1,06 ммоль) в уксусном ангидриде (4,0 мл) добавляли водную HCl (37% раствор; 59 мкл, 0,71 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до 0°C реакционную смесь осторожно погасили насыщ. водн. NaHCO₃. Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток растирали с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого твердого вещества (93 мг, 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₇H₅ClIN₃, 292,9; найденное m/z, 293,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).

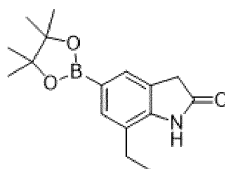
Промежуточное соединение 56. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 6, заменяя 7-(трифторметил)индолин-2,3-дион на 7-метоксииндолин-2,3-дион на стадии А.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,29 (с, 12H).

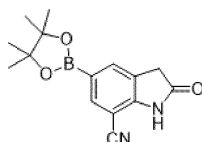
Промежуточное соединение 57. 7-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он.



Указанное в названии соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 5, заменяя 7-этилндолин-2-он на 7-хлориндолин-2-он на стадии А. МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для C₁₆H₂₂BNO₃, 287,2; найденное m/z, 288,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,34 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,56 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,27 (с, 12H), 1,10 (т, J=7,5 Гц, 3H).

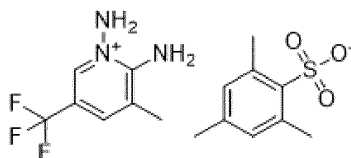
Промежуточное соединение 58. 2-Оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-7-карбонитрил.



Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу получения промежуточного соединения 5, заменяя 2-оксоиндолин-7-карбонитрил на 7-хлориндолин-2-он на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{17}BN_2O_3$, 284,1; найденное m/z , 285,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,50 (с, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,29 (с, 12H).

Промежуточное соединение 59. 1,2-Диамино-3-метил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



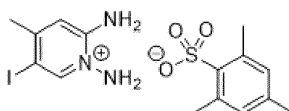
Стадия А. 3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

В микроволновую пробирку загружали 2-амино-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин (1 г, 5,09 ммоль), триметилбороксин (1,4 мл, 10,2 ммоль), K_2CO_3 (2,11 г, 15,3 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (415 мг, 10 мол.%) и 1,2-диметоксизтан (12,7 мл). Из пространства над продуктом откачали воздух и повторно наполнили азотом (3×). Реакционную смесь облучали при 130°C в микроволновой пробирке в течение 30 мин. Процесс повторяли с двумя дополнительными загрузками, и затем объединенные смеси разбавляли CH_2Cl_2 и затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,6 г, выход 59%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_7F_3N_2$, 176,1; найденное m/z , 177,1 $[M+H]^+$.

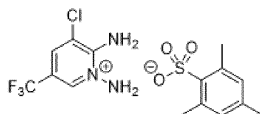
Стадия В. 1,2-Диамино-3-метил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 12, заменяя 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на 5-иод-3-метилпиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_9F_3N_3$, 192,1; найденное m/z , 192,0.

Промежуточное соединение 60. 1,2-Диамино-5-иод-4-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



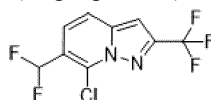
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 12, заменяя 5-иод-4-метилпиридин-2-амин на 5-иод-3-метилпиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_9IN_3$, 250,1; найденное m/z , 249,9.

Промежуточное соединение 61. 1,2-Диамино-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 12, заменяя 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на 5-иод-3-метилпиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_6ClF_3N_2$, 212,0; найденное m/z , 212,0.

Промежуточное соединение 62. 7-Хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пирозоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 2-Хлорпиридин-3-карбальдегид.

К раствору диизопропиламина (14,8 мл, 106 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) медленно добавляли n -бутиллитий (2,27 М раствор в n -гексане, 42 мл, 95,3 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли 2-хлорпиридин (10 г, 88,1 ммоль) в виде раствора в тетрагидрофуране (150 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли N,N -диметилформамид (8,2 мл, 106 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ин-

тенсивно перемешиваемую смесь этилацетата (1,5 л) и водного раствора хлорида аммония (1 М, 500 мл). Органический слой промыли водой (1×1 л) и соевым раствором (1×1 л). Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂, элюирование смесью н-гексан: этилацетат (50: 1 → 4: 1)) позволила получить заявленное соединение (2,70 г, 19,1 ммоль, 21%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₆H₄ClNO, 141,0; найденное m/z, 160,0 [M+H+H₂O]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30-10,26 (м, 1H), 8,68 (дд, J=4,7, 2,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H).

Стадия В. 2-Хлор-3-(дифторметил)пиридин.

К раствору 2-хлорпиридин-3-карбальдегида (250 мг, 1,77 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST, 350 мкл, 2,65 ммоль) в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (4 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×5 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂, элюирование смесью н-гексан: этилацетат (4: 1)) позволила получить указанное в заголовке соединение (100 мг, 0,611 ммоль, 34%) в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,56-8,51 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,40 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,94 (т, J=54,5 Гц, 1H).

Стадия С. 2-Хлор-3-(дифторметил)пиридин-1-ий-1-амин; 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К смеси трифторуксусной кислоты (13,6 мл, 178 ммоль) и воды (1,62 мл) добавляли этил-О-мезитилсульфонилацетогидроксамат (3,8 г, 13,3 ммоль) при -5°C и реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1,5 ч.

Реакцию погасили ледяной водой (25 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (20×25 мл). Твердое вещество белого цвета растворили в дихлорметане (50 мл), сушили над сульфатом магния и отфильтровали. К фильтрату добавили 2-хлор-3-(дифторметил)пиридин (1,45 г, 8,87 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп, и перемешивали при комн. Темп., в течение 72 ч. Реакционную смесь медленно разбавили диэтиловым эфиром (100 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (2 × 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г, 5,41 ммоль, 61%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₆H₆ClF₂N₂, 179,0; найденное m/z, 179,0.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-9,04 (м, 1H), 8,71 (уш. с, 2H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,38 (т, J=52,8 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 2,52-2,49 (м, 6H), 2,17 (с, 3H).

Стадия D. Этил-7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат. К раствору 2-хлор-3-(дифторметил)пиридин-1-ий-1-амин; 2,4,6-триметилбензолсульфоната (1,22 г, 3,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли этил-4,4,4-трифтор-2-бутиноат (460 мкл, 3,22 ммоль) и триэтиламин (449 мкл, 3,22 ммоль) при 0°C. Реакционная смесь перемешивается при температуре 18 ч. К реакционной смеси добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (730 мг, 3,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в воду (20 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (2×10 мл). Очистка (FCC, SiO₂, элюирование смесью н-гексан: дихлорметан (2: 1)) позволила получить указанное в заголовке соединение (360 мг, 1,05 ммоль, 32%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₂H₈ClF₂N₂O₂, 342,0; найденное m/z, 343,0 [M+H]⁺.

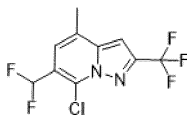
Стадия E. 7-Хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота. К раствору этил-7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (850 мг, 2,48 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (156 мг, 3,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали до 2 мл в вакууме. Остаток разбавляли водой (5 мл) и промывали хлороформом (1×5 мл). Водный слой подкислили до pH 4 путем добавления 1 М соляной кислоты. Осадок собирали и промывали водой (2 × 10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, 1,49 ммоль, 60%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₄ClF₅N₂O₂, 314,0; m/z=313,1 [M-H]⁻.

Стадия F. 7-Хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил) пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (305 мг, 0,969 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли карбонат серебра (80 мг, 0,29 ммоль) и уксусную кислоту (8 мкл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и смесь промывали соевым раствором (10 × 10 мл).

Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂, элюируя н-пентан: диэтиловый эфир (4: 1)), позволяла получить указанное в заголовке соединение (160 мг, 0,591 ммоль, 60%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Промежуточное соединение 63. 7-Хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 2-Хлор-3-(дифторметил)-5-метилпиридин.

К раствору 2-хлор-5-метилпиридин-3-карбальдегида (5,00 г, 32,1 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли трифторид диэтиламинсера (DAST) (6,4 мл, 48,4 ммоль) в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×25 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂, н-гексан: этилацетат (10: 1)) позволила получить указанное в заголовке соединение (3,45 г, 19,4 ммоль, 60%) в виде желтой жидкости.

Стадия В. 2-Хлор-3-(дифторметил)-5-метилпиридин-1-ий-1-амин; 2,4,6-триметилбензолсульфонат. К смеси трифторуксусной кислоты (15 мл, 196 ммоль) и воды (1,8 мл) добавляли этил-о-мезитилсульфонилацетогидроксамат (4,10 г, 14,4 ммоль) при -5°C. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (25 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (20×25 мл). Твердое вещество белого цвета растворили в дихлорметане (50 мл), сушили над сульфатом магния и отфильтровали. К фильтрату добавили 2-хлор-3-(дифторметил)-5-метилпиридин (1,70 г, 9,57 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комн. темп., в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно разбавили диэтиловым эфиром (100 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром (2 × 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,59 г, 6,50 ммоль, 68%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₇H₈ClF₂N₂, 193,0; найденное m/z, 194,1 [M+H]⁺.

Стадия С. Этил-7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору 2-хлор-3-(дифторметил)-5-метилпиридин-1-ий-1-амин

2,4,6-триметилбензолсульфоната (5,1 г, 13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) добавляли этил-4,4,4-трифтор-2-бутиноат (1,85 мл, 12,9 ммоль) и триэтиламин (1,81 мл, 13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (2,9 г, 12,8 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в воду (500 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (2×50 мл). Очистка (FCC, SiO₂, элюирование смесью н-гексан: дихлорметан (2: 1)) позволила получить указанное в заголовке соединение (2,60 г, 7,29 ммоль, 56%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₁₀ClF₃N₂O₂, 356,0; найденное m/z, 357,1 [M+H]⁺.

Стадия D. 7-Хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота.

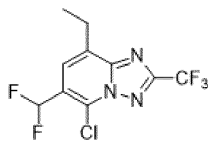
К раствору этил-7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (2,6 г, 7,29 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (30 мл) и воды (6 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (459 мг, 10,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (459 мг, 10,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (459 мг, 10,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли четвертую порцию моногидрата гидроксида лития (459 мг, 10,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до 6 мл в вакууме. Смесь разбавили водой (20 мл) и смесь промывали хлороформом (1×10 мл). Водный слой подкислили до pH 4 путем добавления 1 М соляной кислоты. Осадок собирали и твердое вещество промывали водой (2 × 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 5,48 ммоль, 75%) в виде белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₆ClF₃N₂O₂, 328,0; найденное m/z, 329,0 [M+H]⁺.

Стадия Е. 7-Хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,80 г, 5,48 ммоль) в диметилсульфоксиде (18 мл) добавляли карбонат серебра (453 мг, 1,64 ммоль) и уксусную кислоту (47 мкл, 0,821 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и смесь промывали соевым раствором (10 × 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Очистка (FCC, SiO₂, н-пентан: диэтиловый эфир (4:1)) позволила получить указанное в заголовке соединения (1,3 г, 4,56 ммоль, 83%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц,

DMCO-d₆) δ 7,59 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,44 (т, J=53,7 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).

Промежуточное соединение 64. 5-Хлор-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 3-Этил-5-иодпиридин-2-амин.

К раствору 3-этилпиридин-2-амина (815 мг, 6,67 ммоль) в ДМФА (5,4 мл) добавляли раствор N-иодосукцинимид (1,95 г, 8,67 ммоль) в ДМФА (5,4 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические слои промывали соляным раствором (4 ×), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Очистка (FCC, SiO₂, 0-15% MeOH в CH₂Cl₂) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (1,45 г, 87%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₇H₉IN₂, 248,0; найденное m/z, 248,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,40 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия В. 1,2-Диамино-3-этил-5-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 12, заменяя 3-этил-5-иодпиридин-2-амин на 5-иод-3 метилпиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₆H₉IN₃, 250,0; найденное m/z, 249,9.

Стадия С. 8-Этил-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К суспензии 1,2-диамино-3-этил-5-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (400 мг, 0,863 ммоль) в MeOH (3,3 мл) при 0°C добавляли Et₃N (0,36 мл, 0,728 ммоль), затем по каплям через шприц добавили трифторуксусный ангидрид (0,18 мл, 1,32 ммоль). Реакцию поддерживали при 0°C в течение 10 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (249 мг, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇F₃IN₃, 341,0; найденное m/z, 341,9 [M+H]⁺.

Стадия D. 8-Этил-2-(трифторметил)-6-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

В микроволновую пробирку загружали 8-этил-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (48 мг, 0,141 ммоль), пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (28,6 мкл, 0,169 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (16,3 мг, 10 мол.%), 1,4-диоксан (1,9 мл) и насыщенный водный Na₂CO₃ (0,48 мл). Из свободного пространства над продуктом откачали воздух в вакууме и наполнили азотом (3×), и перемешивали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. После разбавления смеси CH₂Cl₂ и H₂O водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×) и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (28,6 мг, 84%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₀F₃N₃, 241,1; найденное m/z, 242,1 [M+H]⁺.

Стадия Е. 8-Этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегид

К раствору 8-этил-2-(трифторметил)-6-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (116 мг, 0,481 ммоль) в 1,4-диоксане (5,6 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (308 мг, 1,44 ммоль) в H₂O (1,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем добавляли дополнительное количество NaIO₄ (1 экв.). После перемешивания в течение ночи насыщ. водн. NaHCO₃ добавляли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc в смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (72 мг, выход 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₈F₃N₃O, 243,1; найденное m/z, 244,1 [M+H]⁺.

Стадия F. 6-(Дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К раствору 8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-карбальдегида (72 мг, 0,296 ммоль) в ДХМ (5,9 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям через шприц добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,23 мл, 1,78 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем выливали на лед (приблизительно 10 мл), разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (69 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₈F₅N₃, 265,1; найденное m/z, 266,1 [M+H]⁺.

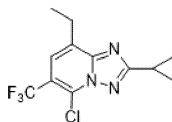
Стадия G. 5-Хлор-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К охлажденному (-78°C) раствору 6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-

а) пиридина (69 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) по каплям через шприц добавляли н-бутиллитий (1,6 М/смесь гексанов, 0,20 мл, 0,312 ммоль). Перемешивание поддерживали при -78°C в течение 30 мин, а затем с помощью шприца по каплям добавляли раствор гексахлорэтана (92,4 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (0,627 мл). После прибавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин.

Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. NH_4Cl и водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (64 мг, 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_3$, 299,0; найденное m/z , 301,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 65. 5-Хлор-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 3-Этил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

В круглодонную колбу загружали 3-иод-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (3,0 г, 10,4 ммоль), три-этилборан (13,5 мл, 13,54 ммоль, 1,0 М раствор), Cs_2CO_3 (20,4 г, 62,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (851 мг, 10 мол.%) и ДМФА (60,5 мл). Из пространства над продуктом откачали воздух в вакууме и наполнили азотом ($3\times$) и смесь нагревали до 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровали и фильтрат вылили в H_2O (400 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc ($3\times$) и объединенные органические слои промывали соляным раствором ($5\times$), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Очистка (FCC, SiO_2 , 0-100% EtOAc в смеси гексанов) позволила получить указанное в заголовке 95% соединение в виде оранжевого твердого вещества (1,36 г, выход 65%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$, 190,1; найденное m/z , 191,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (с, 1H), 7,37 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,37 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Стадия В. 1,2-Диамино-3-этил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К охлажденному (0°C) раствору этил-(1Е)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидата (4,08 г, 14,3 ммоль) в диоксане (17,7 мл) по каплям добавляли 70% хлорной кислоты (15,3 мл, 179,5 ммоль). После добавления температуру поддерживали при 0°C в течение 10 мин, а затем сразу добавляли ледяную воду (73,3 мл). Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой (осторожно: сообщалось, что это соединение потенциально взрывоопасно при высыхании). Белое твердое вещество немедленно растворяли в ДХМ (66,7 мл), сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Затем фильтрат по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору 3-этил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (1,36 г, 7,15 ммоль) в ДХМ (61,1 мл). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 ч. Добавляли диэтиловый эфир и полученное белое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения 2,69 г, 93%. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$, 206,1; найденное m/z , 206,1.

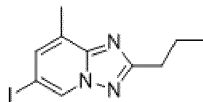
Стадия С. 2-Циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 1,2-диамино-3-этил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (400 мг, 0,98 ммоль) в AcOH (11,6 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (89,5 мг, 0,49 ммоль) и циклопропанкарбальдегид (0,221 мл, 2,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч, затем охлаждали до комн. темп. и разбавляли EtOAc . Реакционной смеси дали охладиться до комн. темп. и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и фильтрат повторно растворили в EtOAc . Органический слой промывали NH_4Cl и повторно экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (168 мг, 67%).

Стадия D. 5-Хлор-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали способом аналогичным способу получения промежуточного соединения 40, используя 2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$, 289,1; найденное m/z , 290,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 66. 6-Иод-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Способ А.

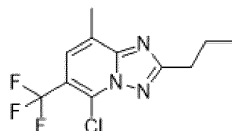
6-Иод-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 12) (500 мг, 1,11 ммоль) в AcOH (13,1 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (101 мг, 0,56 ммоль) и бутиральдегид (0,3 мл, 3,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли еще $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение дополнительных 4,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$), и объединенные органические соединения промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединения (195 мг, 58%). МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{IN}_3$, 301,0; найденное m/z , 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ В. 6-Иод-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К раствору 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 12) (500 мг, 1,11 ммоль) в масляной кислоте (1,6 мл) добавляли масляный ангидрид (0,55 мл, 3,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 мин, а затем разбавляли EtOAc и H_2O . Затем смесь нейтрализовали 4N NaOH , водный слой дважды экстрагировали EtOAc , объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволило получить указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (269 мг, 80%).

Промежуточное соединение 67. 5-Хлор-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 3-Метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

В микроволновую пробирку загружали 2-амино-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин (1 г, 5,09 ммоль), триметилбороксин (1,4 мл, 10,2 ммоль), K_2CO_3 (2,11 г, 15,3 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (415 мг, 10 мол.%) и 1,2-диметоксиэтан (12,7 мл). Из пространства над продуктом откачали воздух, повторно наполнили азотом ($\times 3$) и смесь облучали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Процесс повторяли с двумя дополнительными загрузками, затем объединенные смеси разбавляли CH_2Cl_2 и затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-15% MeOH в CH_2Cl_2) позволила получить указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,6 г, выход 59%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$, 176,1; найденное m/z , 177,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В. 1,2-Диамино-3-метил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. Указанное в заголовке соединения получали аналогично промежуточному соединению 12, заменяя 3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин на 5-иод-3 метилпиридин-2-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3$, 192,1; найденное m/z , 192,0.

Стадия С. 8-Метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

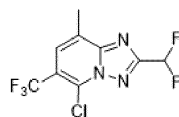
Способ А. Указанное в заголовке соединения получали аналогично промежуточному соединению 66. Метод А, используя 1,2-диамино-3-метил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (промежуточное соединение 59). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$, 243,1; найденное m/z , 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ В. В микроволновую ампулу загружали 6-иод-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 66, 269 мг, 0,89 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,28 мл, 2,23 ммоль), CuI (425 мг, 2,23 ммоль), DMPU (0,61 мл, 5,06 ммоль) и ДМФА (5,6 мл). Пробирку вакуумировали под вакуумом и наполнили N_2 ($\times 3$), а затем закрыли крышкой и герметично закрыли. Затем реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 45 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite° , элюируя MeOH . После концентрирования фильтрата в вакууме остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. водн. NH_4Cl . Водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$) и объединенные органические слои промывали соляным раствором ($\times 3$), сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC , SiO_2 ; 0-50% EtOAc /смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединения (137 мг, 63%). МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$, 277,1; найденное m/z , 278,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. 5-Хлор-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Указанное в заголовке соединения получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения 40. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$, 277,1; найденное m/z , 278,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 68. 5-Хлор-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 2-(Дифторметил)- 6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К суспензии 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 12) (500 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (5,7 мл) при 0°C добавляли Et₃N (0,46 мл, 3,34 ммоль), а затем по каплям через шприц добавляли трифторуксусный ангидрид (0,15 мл, 1,7 ммоль). Реакцию поддерживали при 45°C и перемешивали в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50%, EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (304 мг, 88%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₆F₂IN₃, 309,0; полученное m/z, 310,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (дк, J=1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (п, J=1,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=53,6 Гц, 1H), 2,67 (т, J=0,9 Гц, 3H).

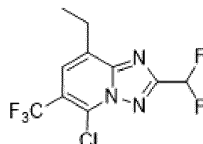
Стадия В. 2-(Дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 32, заменяя 2-(дифторметил)-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 6-иод-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₆F₅N₃, 251,1; найденное m/z, 251,9 [M+H]⁺.

Стадия С. 2- (Дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К охлажденному (-78°C) раствору 2-(дифторметил)-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) и по каплям в течение 10 мин добавляли н-бутиллитий (1,6 М/смесь гексанов, 0,44 мл, 0,717 ммоль). Перемешивание поддерживали при -78°C в течение 30 мин, а затем по каплям в течение 10 мин добавляли раствор гексахлорэтана (169 мг, 0,717 ммоль) в ТГФ (1,8 мл). После добавления смесь нагревали до комн. темп, и перемешивали в течение еще 10 мин. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. NH₄Cl и водный слой экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (71,4 мг, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₅ClF₅N₃, 285,0; найденное m/z, 285,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69. 5-Хлор-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 8-Хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К суспензии 1,2-диамино-3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 61, 600 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (7,4 мл) добавляли Et₃N (0,61 мл, 4,4 ммоль) с последующим по каплям через шприц добавлением метилдифторацетата (0,19 мл, 2,2 ммоль).

Реакцию поддерживали при 45°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO₂, 0-50%, EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (335 мг, выход 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₃ClF₅N₃, 271,0; найденное m/z, 271,9 [M+H]⁺.

Стадия В. 2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

В микроволновую пробирку загружали 8-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (110 мг, 0,405 ммоль), пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (82,4 мкл, 0,486 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (33,1 мг, 10 мол.%), 1,4-диоксан (1,2 мл) и насыщенный водный NaHCO₃ (1,2 мл). Из пространства над продуктом откачали воздух и повторно наполнили азотом (3×), и смесь перемешивали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. После разбавления смеси EtOAc и H₂O водный слой экстрагируют EtOAc (2×) и объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в смеси гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (81 мг, выход 76%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₆F₅N₃, 263,0; найденное m/z, 263,9 [M+H]⁺.

Стадия С. 2-(Дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Смесь 2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (80 мг, 0,304 ммоль) и 10% палладия на угле (16,2 мг, 0,015 ммоль) в MeOH (2,96 мл) перемешивали в атмосфере H₂ в

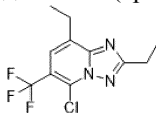
течение 1 ч.

После продувки азотом реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®, элюируя EtOAc. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8F_5N_3$, 265,1; найденное m/z , 265,8 $[M+H]^+$.

Стадия D. 5-Хлор-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали по способу, аналогичному способу получения промежуточного соединения 40. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_7ClF_5N_3$, 299,0; найденное m/z , 299,7 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 70. 5-Хлор-2,8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



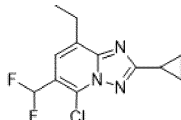
Стадия А. 2,8-Диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 66, Способ В, используя 1,2-диамино-3-этил-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (промежуточное соединение 65, продукт со стадии В) и заменяя пропионовый ангидрид и пропионовую кислоту на масляный ангидрид и масляную кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}F_3N_3$, 243,1; найденное m/z , 244,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. 5-Хлор-2, 8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К охлажденному ($-78^{\circ}C$) раствору 2,8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,61 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин *n*-бутиллитий (1,6 М/смесь гексанов, 0,58 мл, 0,92 ммоль). Перемешивание поддерживали при $-78^{\circ}C$ в течение 30 мин, а затем по каплям в течение 10 мин добавляли раствор гексахлорэтана (292 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). После добавления смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение еще 10 мин. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. NH_4Cl и водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 , 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (131 мг, 77%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{11}ClF_3N_3$, 277,1; найденное m/z , 278,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 71. 5-Хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



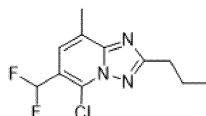
Стадия А. 2-Циклопропил-8-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

К раствору 1,2-диамино-3-этил-5-иодпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 64, продукт со стадии В) (400 мг, 0,86 ммоль) в AcOH (10,2 мл) добавили $Cu(OAc)_2$ (78 мг, 0,43 ммоль) и циклопропанкарбосальдегид (0,19 мл, 2,59 ммоль). Смесь нагревали до $70^{\circ}C$ в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворили в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Водный слой экстрагировали EtOAc ($\times 2$) и объединенные органические соединения промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 , 0-50%, EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (210 мг, 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}IN_3$, 313,0; найденное m/z , 314,0 $[M+H]^+$.

Стадия В. 5-Хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

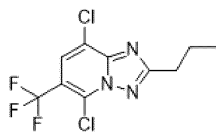
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 64, стадии D-G, используя 2-циклопропил-8-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{12}ClF_2N_3$, 271,1; найденное m/z , 272,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 72. 5-Хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 64, стадии D-G, используя 6-иод-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 66) на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{12}ClF_2N_3$, 259,1; найденное m/z , 260,1 $[M+H]^+$.

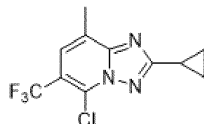
Промежуточное соединение 73. 5,8-Дихлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 66, способ А, заменяя 1,2-диамино-3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-

триметилбензолсульфонат (промежуточное соединение 13) на 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат. МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $C_{10}H_8Cl_2F_3N_3$, 297,0; найденное m/z , 297,8 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 74. 5-Хлор-2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Стадия А. 2-Циклопропил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин.

К раствору 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 12) (72 5 мг, 1,61 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (0,48 мл, 6,4 ммоль), а затем добавили метабисульфит натрия (614 мг, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором; сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 ; 0-100% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (277,6 мг, выход 58%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}IN_3$, 299,1; найденное m/z , 300,0. $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,02-8,87 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 2,44 (т, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,98-0,93 (м, 2H).

Стадия В. 2-Циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в названии соединение получали способом аналогичным способу получения промежуточного соединения 32, используя 2-циклопропил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{10}F_3N_3$, 241,2; найденное m/z , 242,1 $[M+H]^+$.

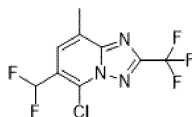
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,32 (дт, $J=2,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,80-7,62 (м, 1H), 2,54 (т, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,11-1,06 (м, 2H), 1,03-0,98 (м, 2H).

Стадия С. 5-Хлор-2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К охлажденному (-78°C) раствору 2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (325 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям через шприц добавляли н-бутиллитий (1,6 М/смесь гексанов, 1,01 мл, 1,6 ммоль). Перемешивание продолжали при -78°C в течение 30 мин, а затем по каплям через шприц добавляли раствор гексахлорэтана (383 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ. После прибавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем реакционную смесь погасили насыщенным водн. NH_4Cl и водный слой экстрагировали EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-50% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (258 мг, 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_9ClF_3N_3$, 275,66; найденное m/z , 276,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,83 (к, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,53 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,27 (тт, $J=8,2$, 4,8 Гц, 1H), 1,16-1,10 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H).

Промежуточное соединение 75. 5-Хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

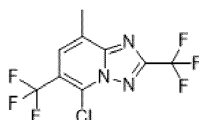


Указанное в заголовке соединение получали способом аналогичным способу получения промежуточного соединения 64, стадии D-G, используя 6-иод-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 19) на стадии D.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_5ClF_5N_3$, 285,6; найденное m/z , 286,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,98 (к, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=53,4$ Гц, 1H), 2,64 (д, $J=1,1$ Гц, 3H).

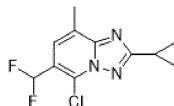
Промежуточное соединение 76. 5-Хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом аналогичным способу получения промежуточного соединения 40, используя 8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 32). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_4ClF_6N_3$, 303,6; найденное m/z , 304,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 (к, $J=1,1$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=1,1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 77. 5-Хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

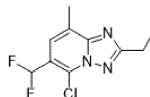


Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 64, стадии D-G, используя 2-циклопропил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 74, продукт со стадии А) на стадии D.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{10}ClF_2N_3$, 257,6; найденное m/z , 257,9 $[M+H]^+$.

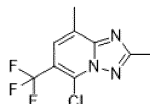
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,70 (к, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=53,8$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,32-2,17 (м, 1H), 1,16-0,96 (м, 4H).

Промежуточное соединение 78. 5-Хлор-6-(дифторметил)-2-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



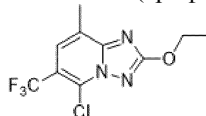
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 64, стадии D-G, используя 2-этил-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 29) на стадии D. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{10}ClF_2N_3$, 245,6; найденное m/z , 247,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 79. 5-Хлор-2,8-диметил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 74, используя 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат (промежуточное соединение 12) и ацетальдегид на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_7ClF_3N_3$, 249,6; найденное m/z , 249,8 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 80. 2-Этокси-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 2-Этокси-6-иод-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин.

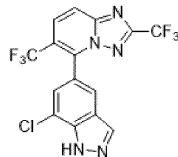
К раствору 1,2-диамино-5-иод-3-метилпиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 12) (250 мг, 0,56 ммоль) в уксусной кислоте (0,75 мл) добавляли тетраэтоксиметан (4,7 мл, 22,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп., разбавили водой, нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором; сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 ; 0-100% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (55,0 мг, выход 33%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{10}IN_3O$, 303,1; найденное m/z , 303,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08-8,92 (м, 1H), 7,76-7,52 (м, 1H), 4,39 (к, $J=6$, 8 Гц, 2H), 2,42 (т, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия В. 2-Этокси-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 74, используя стадии В-С, используя 2-этокси-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на стадии В. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_9ClF_3N_3O$, 279,6; найденное m/z : 279,8.

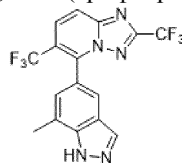
Пример 1. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В микроволновую пробирку загружали 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16, 30 мг, 0,10 ммоль), 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1, 35 мг, 0,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (8,5 мг 0,01 ммоль), насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (0,35 мл) и 1,4-диоксан (1,4 мл). Из пробирки откачали воздух в вакууме, повторно заполнили N₂ (×3), затем закрывали крышкой и герметично закрыли. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc и промыли H₂O. Водный слой экстрагировали EtOAc (×2) и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (SiO₂; 0-50% EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (35 мг, 82%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₆ClF₆N₅, 405,0; найденное m/z, 406,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,98 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 8,04 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H).

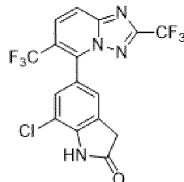
Пример 2. 5-(7-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₉F₆N₅, 385,1; найденное m/z, 386,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,48 (с, 1H), 8,26-8,25 (м, 2H), 8,22 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 2,59 (с, 3H).

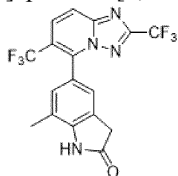
Пример 3. 5-(2,6-Бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-хлориндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₇ClF₆N₄O, 420,0; найденное m/z, 421,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 8,26-8,24 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,74 (д, J=4,9 Гц, 2H).

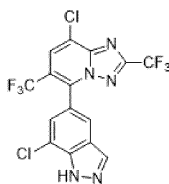
Пример 4. 5-(2,6-Бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₇H₁₀F₆N₄O, 400,1; найденное m/z, 401,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,61 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).

Пример 5. 8-Хлор-5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А. 5,8-Дихлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

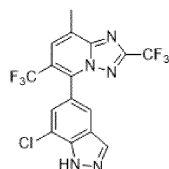
Указанное в заголовке соединение получали аналогично промежуточному соединению 16, заменяя 1,2-диамино-3,6-дихлор-5-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат на 1,6-диамино-2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Стадия В. 8-Хлор-5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5,8-дихлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_5Cl_2F_6N_5$, 439,0; найденное m/z , 440,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,02 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,70 (с, 1H).

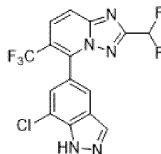
Пример 6. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-иод-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 46) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_6N_5$, 419,0; найденное m/z , 420,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,35 (с, 1H), 2,77 (с, 3H).

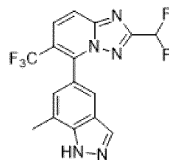
Пример 7. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (с, 1H), 8,16 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,92 (т, $J=53,0$ Гц, 1H).

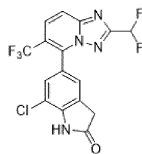
Пример 8. 5-(7-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; найденное m/z , 368,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,13 (м, 2H), 8,03 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,90 (т, $J=53,0$ Гц, 1H), 2,65 (с, 3H).

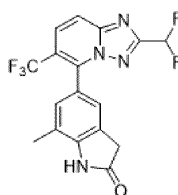
Пример 9. 7-Хлор-5-(2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; найденное m/z , 403,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=9,5$, 0,5 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=53,1$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H).

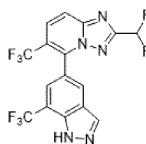
Пример 10. 7-Метил-5-(2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; найденное m/z , 383,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=24,1$ Гц, 2H), 6,91 (т, $J=53,1$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).

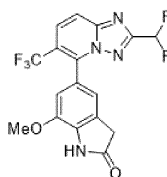
Пример 11. 2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-5-(7-(трифторметил)-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 4) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_7F_8N_5$, 421,1; найденное m/z , 422,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,18 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,93 (т, $J=53,0$ Гц, 1H).

Пример 12. 5-(2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метоксииндолин-2-он

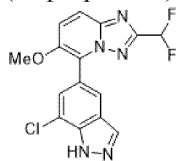


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 6) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС

(ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O_2$, 398,1; найденное m/z , 399,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,94 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,95-6,71 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,67 (с, 2H).

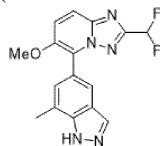
Пример 13. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-6-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-бром-2-(дифторметил)-6-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 22) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{10}ClF_2N_5O$, 349,1; найденное m/z , 350,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (с, 1H), 8,10 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=53,3$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

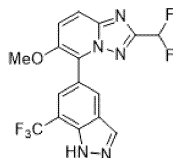
Пример 14. 2-(Дифторметил)-6-метокси-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-бром-2-(дифторметил)-6-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 22) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол и XPhos-Pd-G2 на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{13}F_2N_5O$, 329,1 найденное m/z , 330,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,82 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,87 (т, $J=53,3$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).

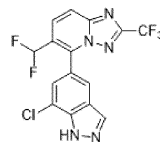
Пример 15. 2-(Дифторметил)-6-метокси-5-(7-трифторметил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-бром-2-(дифторметил)-6-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 22) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1H-индазол (промежуточное соединение 4) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол и XPhos-Pd-G2 на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}F_5N_5O$, 383,1 найденное m/z , 384,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,91 (с, 1H), 8,45-8,43 (м, 2H), 8,05-7,99 (м, 3H), 7,19 (т, $J=52,9$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H).

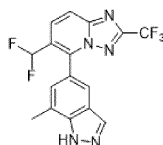
Пример 16. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 37) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; найденное m/z , 388,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,00 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,23 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,86 (т, $J=53,4$ Гц, 1H).

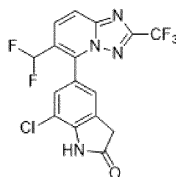
Пример 17. 6-(Дифторметил)-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 37) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; найденное m/z , 368,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,51 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,76 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H).

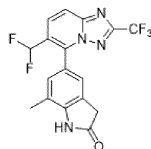
Пример 18. 7-Хлор-5-(6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 37) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; найденное m/z , 403,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 8,19 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=53,5$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H).

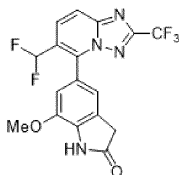
Пример 19. 5-(6-(Дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метил-индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 37) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; найденное m/z , 383,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,77 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,77 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

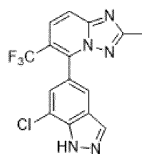
Пример 20. 5-(6-(Дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метокси-индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 37) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 6) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O_2$, 398,1; найденное m/z , 399,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 7,04-7,01 (м, 1H), 6,54 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,68 (с, 2H).

Пример 21. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

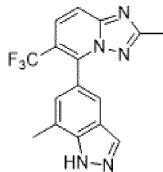


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 34) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; найденное m/z , 352,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,93 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 2,41 (с, 3H).

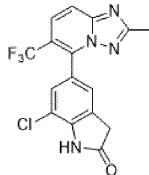
Пример 22. 2-Метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 34) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; найденное m/z , 332,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,45 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

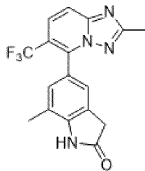
Пример 23. 7-Хлор-5-(2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 34) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}ClF_3N_4O$, 366,0; найденное m/z , 367,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,08 (с, 1H), 7,97 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,73-3,70 (м, 2H), 2,43 (с, 3H).

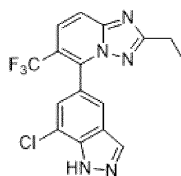
Пример 24. 7-Метил-5-(2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 34) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; найденное m/z , 347,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,69 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,59 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

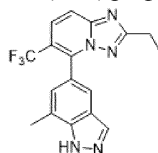
Пример 25. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 23) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,1; найденное m/z , 366,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,93 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04-7,96 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

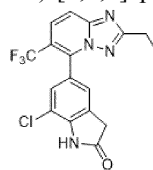
Пример 26. 2-Этил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 23) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; найденное m/z , 346,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,45 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,74 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

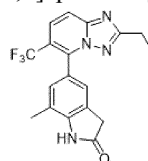
Пример 27. 7-Хлор-5-(2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 23) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}ClF_3N_4O$, 380,1; найденное m/z , 381,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,08 (с, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,78 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

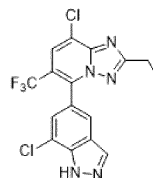
Пример 28. 5-(2-Этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 23) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при $90^\circ C$ в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; найденное m/z , 361,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,69 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,77 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

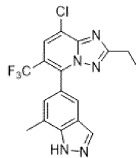
Пример 29. 8-Хлор-5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5,8-дихлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 47) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}Cl_2F_3N_5$, 399,0; найденное m/z , 400,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 2,86 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

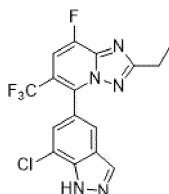
Пример 30. 8-Хлор-2-этил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5,8-дихлор-2-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; найденное m/z , 380,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,43 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,77 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,23 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

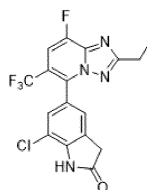
Пример 31. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 30) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 6 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}ClF_4N_5$, 383,1; найденное m/z , 384,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,01 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=1,2, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,95 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

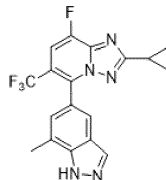
Пример 32. 7-Хлор-5-(2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 30) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_4N_4O$, 398,1; найденное m/z , 399,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,09 (с, 1H), 8,10 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,81 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

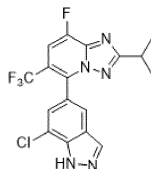
Пример 33. 2-Циклопропил-8-фтор-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-8-фтор-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 48) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{13}F_4N_5$, 375,3; найденное m/z , 376,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,51 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,12 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,28 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,16 (тт, $J=8,2, 4,8$ Гц, 1H), 1,11-1,05 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H).

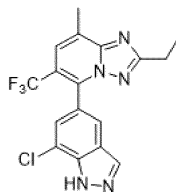
Пример 34. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-8-фтор-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-8-фтор-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 49) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}ClF_4N_5$, 397,7; найденное m/z , 398,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,95 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,12 (дт, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 1,26 (т, $J=6,4$ Гц, 6H).

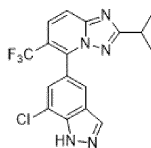
Пример 35. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 50) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,7; найденное m/z , 380,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,92 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,93 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,65 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

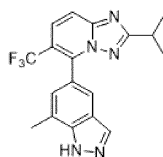
Пример 36. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 27) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; найденное m/z , 380,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,94 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 3,14-3,03 (м, 1H), 1,25 (т, $J=6,7$ Гц, 6H).

Пример 37. 2-Изопропил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

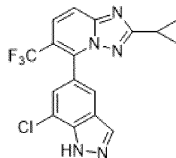


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 2-изопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 27) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-

2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; найденное m/z , 360,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,46 (с, 1H), 8,20 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,5$ Гц, 6H).

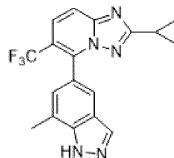
Пример 38. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 24) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,1; найденное m/z , 378,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,94 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,90 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

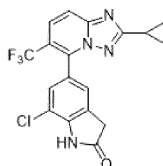
Пример 39. 2-Циклопропил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 24) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; найденное m/z , 358,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,45 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,02-0,98 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

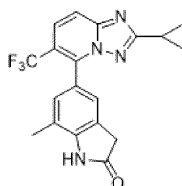
Пример 40. 7-Хлор-5-(2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 24) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O$, 392,1; найденное m/z , 393,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,08 (с, 1H), 7,95 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H).

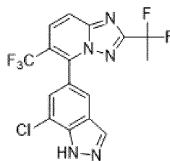
Пример 41. 5-(2-Циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 24) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{15}F_3N_4O$, 372,1; найденное m/z , 373,0 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,69 (с, 1H), 7,93 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,59 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H).

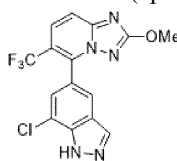
Пример 42. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(1,1-дифторэтил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 51) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 16) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_5$, 401,0; найденное m/z , 402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 13,95 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 2,03 (т, $J=19,2$ Гц, 3H).

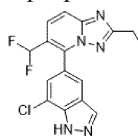
Пример 43. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-метокси-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-метокси-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 52) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$, 367,0; найденное m/z , 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 13,94 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 3,92 (с, 3H).

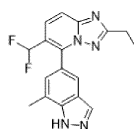
Пример 44. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 35) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_5$, 347,1; найденное m/z , 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,94 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 3H), 7,72 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,76 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,77 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

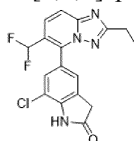
Пример 45. 6-(Дифторметил)-2-этил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 35) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5$, 327,1; найденное m/z , 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,48 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,67 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 46. 7-Хлор-5-(6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он

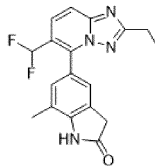


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 35) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_2N_4O$, 362,1; найденное m/z , 363,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,11 (с, 1H), 7,90 (д, $J=1,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,75 (т, $J=53,8$ Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,78 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

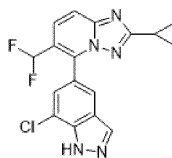
Пример 47. 5-(6-(Дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 35) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 20 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{16}F_2N_4O$, 342,1; найденное m/z , 343,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,73 (с, 1H), 7,88 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,68 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,78 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

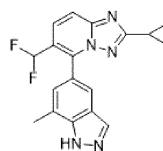
Пример 48. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 36) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}ClF_2N_5$, 359,1; найденное m/z , 360,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,95 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,95 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,75 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

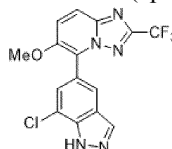
Пример 49. 2-Циклопропил-6-(дифторметил)-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 36) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{15}F_2N_5$, 339,1; найденное m/z , 340,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,49 (с, 1H), 8,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,66 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

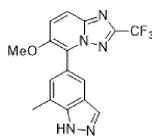
Пример 50. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-бром-6-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 18) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 1 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_9ClF_3N_5O$, 367,0; найденное m/z , 368,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,84 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 3H), 7,72 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

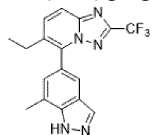
Пример 51. 6-Метокси-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-бром-6-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 18) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол и XPhos-Pd-G2 на Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂; используя микроволновое нагревание при 150°C в течение 1 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₂F₃N₅O, 347,1; найденное m/z, 348,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,40 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

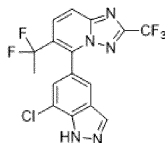
Пример 52. 6-Этил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-6-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 53) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол и XPhos-Pd-G2 на Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ с использованием обычного нагревания при 190°C в течение 1 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₇H₁₄F₃N₅, 345,1; найденное m/z, 346,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,57-2,51 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,5 Гц, 3H).

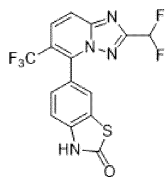
Пример 53. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(1,1-дифторэтил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 6-(1,1-дифторэтил)-5-иодо-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 54) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 1 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₉ClF₅N₅, 401,0; найденное m/z, 402,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,95 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 1,84 (т, J=19,0 Гц, 3H).

Пример 54. 6-(2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



Стадия А. 6-(2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он

Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, заменяя 5-хлор-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 21) на 5-хлор-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он (промежуточное соединение 7) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 17 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₂₁F₅N₄O₂Si, 516,1; найденное m/z, 517,0 [M+H]⁺.

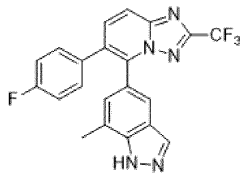
Стадия В. 6-(2-(Дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он

К раствору 6-(2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она (38 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавили ТФУ (0,6 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем растворитель удаляли в вакуу-

ме. Остаток растворили в 2N растворе NH_3 в MeOH (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка XBridge C18 ODB, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}$, 386,0; найденное m/z , 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=53,0$ Гц, 1H).

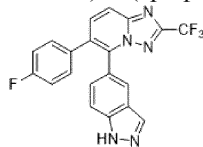
Пример 55. 6-(4-Фторфенил)-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



В микроволновую пробирку загружали 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 17, 30 мг, 86 мкмоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (12,7 мг, 91 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,0 мг, 4,3 мкмоль), насыщ. водн. Na_2CO_3 (0,3 мл) и 1,4-диоксан (1,2 мл). Из пробирки откачали воздух под вакуумом, наполнили N_2 ($\times 3$), затем закрыли крышкой и герметично закрыли. Смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 110°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп, удалили крышку с пробирки и прибавили 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2,33 мг, 0,13 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6,3 мг, 8,6 мкмоль). Пространство над продуктом продували N_2 и пробирку закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 190°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc и промыли H_2O . Водный слой экстрагировали EtOAc (2х), и объединенные органические соединения промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (SiO_2 ; 0-100% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17 мг, 48%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5$, 411,1; найденное m/z , 412,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,18 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H).

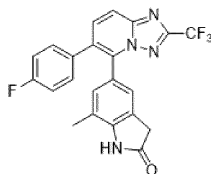
Пример 56. 6-(4-Фторфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным, заменяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_5$, 397,1; найденное m/z , 398,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,36 (дд, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,93 (т, $J=8,7$ Гц, 2H).

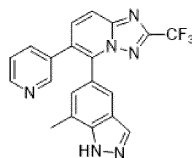
Пример 57. 5-(6-(4-Фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, 426,1; найденное m/z , 427,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,59 (с, 1H), 8,06 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,11 (с, 3H).

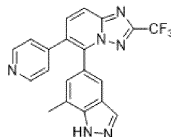
Пример 58. 5-(7-Метил-1H-индазол-5-ил)-6-(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя пиридин-3-бороновую кислоту на 4-фторфенилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{13}F_3N_6$, 394,1; найденное m/z , 395,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,40-8,35 (м, 2H), 8,04-7,98 (м, 3H), 7,77 (дт, $J=7,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=7,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,53 (с, 3H).

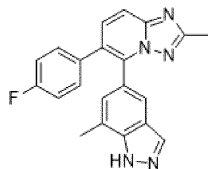
Пример 59. 5-(7-Метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя пиридин-4-бороновую кислоту на 4-фторфенилбороновую кислоту. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{13}F_3N_6$, 394,1; найденное m/z , 395,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 8,05-7,97 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 2,54 (с, 3H).

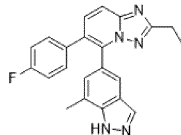
Пример 60. 6-(4-Фторфенил)-2-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя 5-хлор-6-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 55) на 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и заменяя XPhos-Pd-G2 на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{16}FN_5$, 357,1; найденное m/z , 358,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (с, 1H), 7,77 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,93 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

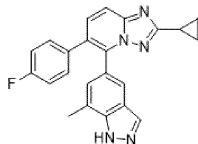
Пример 61. 2-Этил-6-(4-фторфенил)-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя 5-хлор-2-этил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 25) на 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин и заменяя XPhos-Pd-G2 на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{18}FN_5$, 371,2; найденное m/z , 372,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (с, 1H), 7,77 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,22-7,17 (м, 3H), 6,93 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,84 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

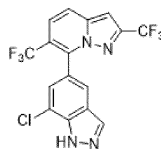
Пример 62. 2-Циклопропил-6-(4-фторфенил)-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 55, заменяя 5-хлор-2-циклопропил-6-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 26) на 5-хлор-6-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{18}FN_5$, 383,2; найденное m/z , 384,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,30 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,74 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,02-0,90 (м, 4H).

Пример 63. 5-(2,6-Бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-хлор-1Н-индазол



Стадия А. Этил-7-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат.

Раствор этил-7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 41, 300 мг, 0,832 ммоль), 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1, 300 мг, 1,08 ммоль), K_2CO_3 (287 мг, 2,08 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (61 мг, 0,0834 ммоль) и воды (360 мкл) в 1,4-диоксане (3,6 мл) перемешивали при 110°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь выпарили при пониженном давлении. Очистка (FCC, SiO_2 ; 0-10% EtOAc/смесь гексанов) позволила получить указанное в заголовке соединение (95 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{11}ClF_6N_4O_2$, 476,1; найденное m/z , 477,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. 7-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота

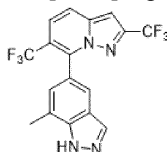
Раствор этил-7-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (120 мг, 0,252 ммоль), моногидрата гидроксида лития (32 мг, 0,763 ммоль) и воды (650 мкл) в 1,4-диоксане (3,2 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и перемешивали в течение 18 ч с последующим нагреванием при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию смесь подкисляли до pH 3 добавлением 0,5 М HCl. Смесь концентрировали для удаления 1,4-диоксана и остаток разбавляли водой (20 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3×20 мл). Комбинированные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_7ClF_6N_4O_2$, 476,1; найденное m/z , 448,7 $[M+H]^+$.

Стадия С. 7-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин

К раствору 7-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (54 мг, 0,12 ммоль) и AcOH (1 мкл, 0,0175 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли карбонат серебра (10 мг, 0,0363 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором (5×15 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и выпарили. Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO_2 ; 0-1% MeOH/ $CHCl_3$). Сырой продукт перенесли в EtOH и выпарили (3×5 мл). Остаток растирали с Et_2O (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_6N_4$, 404,0; найденное m/z , 405,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,94 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,39 (с, 1H).

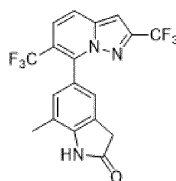
Пример 64. 5-(2,6-Бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 63, заменяя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол на стадии А. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_6N_4$, 384,1; найденное m/z , 385,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,46 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 2,58 (с, 3H).

Пример 65. 5-(2,6-Бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он



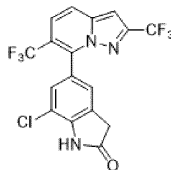
Смесь 7-хлор-2,6-бис(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 42, 180 мг, 0,624 ммоль), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 3, 221 мг, 0,809 ммоль), K_2CO_3 (216 мг, 1,56 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (46 мг, 0,063 ммоль) в

смеси 1,4-диоксана и воды (10: 1, 2,2 мл) перемешивали при 110°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комн. темп. добавляли дополнительную порцию Pd(dppf)Cl_2 (4,6 мг, 0,063 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч.

Смесь загружали непосредственно на колонку с силикагелем и элюировали диизопропиловым эфиром. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом: водой (80: 20 → 5: 95 → 80: 20) течение 14 мин. Продукт перенесли в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Комбинированные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток перенесли в EtOH и выпарили (3×5 мл). Сырой продукт растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$, 399,1; найденное m/z , 400,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 8,06 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 3,61 (д, $J=22,6$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=22,8$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H).

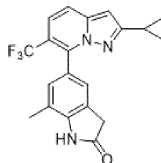
Пример 66. 5-(2,6-Бис(трифторметил)пиазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-хлориндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, заменяя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}$, 419,0; найденное m/z , 420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,09 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 2H).

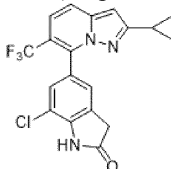
Пример 67. 5-(2-Циклопропил-6-(трифторметил)пиазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он



Смесь 7-бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 43, 137 мг, 0,449 ммоль), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 3, 122 мг, 0,447 ммоль), K_2CO_3 (155 мг, 1,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (33 мг, 0,0451 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10: 1, 2,2 мл) перемешивали при 110°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комн. темп. растворитель удаляли в вакууме. Осадок перенесли в EtOAc (40 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO_2 ; 5% MeOH/ Et_2O). Сырой продукт перенесли в EtOH и выпарили (3×5 мл). Остаток растирали с простым диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 44%) в виде красно-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 371,1; найденное m/z , 372,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 7,70 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,62 (д, $J=22,9$ Гц, 1H), 3,57 (д, $J=22,9$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,74-0,65 (м, 2H).

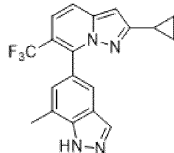
Пример 68. 5-(2-Циклопропил-6-(трифторметил)пиазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-хлориндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$, 391,1; найденное m/z , 392,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 7,74 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,71 (д, $J=22,7$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=22,8$ Гц, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,01-0,91 (м, 2H), 0,77-0,65 (м, 2H).

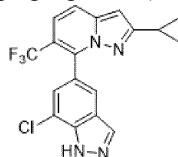
Пример 69. 5-(2-Циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{15}F_3N_4$, 356,1; найденное m/z , 357,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,93 (уш. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,52 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,68-2,41 (м, 3H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,06-0,98 (м, 2H), 0,85-0,77 (м, 2H).

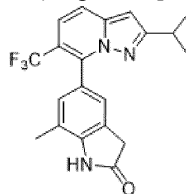
Пример 70. 7-Хлор-5-(2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{12}ClF_3N_4$, 376,1; полученное m/z , 377,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,90 (уш. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,78 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,49 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,73-0,64 (м, 2H).

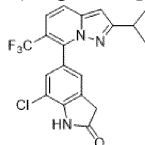
Пример 71. 5-(2-Изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-бром-2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 44) на 7-бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{18}F_3N_3O$, 373,1; найденное m/z , 374,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,65 (с, 1H), 7,77 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,07-2,90 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

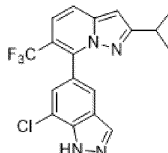
Пример 72. 5-(2-Изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-хлориндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-бром-2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 44) на 7-бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{15}ClF_3N_3O$, 393,1; найденное m/z , 394,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,04 (с, 1H), 7,81 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,10-2,91 (м, 1H), 1,21 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 73. 7-Хлор-5-(2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-индазол

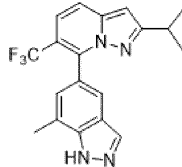


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 67, заменяя 7-бром-2-изопропил-

6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 44) на 7-бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1) на 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}ClF_3N_4$, 378,1; найденное m/z , 379,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,87 (уш. с, 1H), 8,38-8,29 (м, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,84 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,51 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,05-2,89 (м, 1H), 1,26-1,13 (м, 6H).

Пример 74. 5-(2-Изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-1Н-индазол



Стадия А. 7-метил-5-[3-(трифторметил)-2-пиридил]-1Н-индазол.

Смесь 2-бром-3-(трифторметил)пиридина (1 г, 4,42 ммоль), трет-бутил-7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-1-карбоксилата (промежуточное соединение 45, 2,06 г, 5,75 ммоль), K_2CO_3 (1,55 г, 11,2 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (330 мг, 0,451 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10: 1, 33 мл) перемешивали при 110°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. После охлаждения до комн. темп. растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO_2 ; 20-50% EtOAc/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{10}F_3N_3$, 277,1; найденное m/z , 278,1 $[M+H]^+$.

Стадия В. 7-Метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-[3-(трифторметил)-2-пиридил]индазол.

К раствору 7-метил-5-[3-(трифторметил)-2-пиридил]-1Н-индазола (1,24 г, 4,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,8 мл, 19,7 ммоль) и пиридиний р-толуолсульфонат (250 мг, 0,995 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали водой (3 × 30 мл). Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают с получением указанного в заголовке соединения (1,72 г, сырое) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}F_3N_3O$, 361,1; найденное m/z , 362,2 $[M+H]^+$.

Стадия С. 2-(7-Метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин 2,4,6-триметилбензолсульфонат.

К охлажденному (-5°C) раствору ТФУ (6,9 мл, 90,1 ммоль) и воды (0,8 мл) добавляли этил-(1Е)-N-(2,4,6-триметилфенил)сульфонилоксиэтанамидат (1,27 г, 4,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (30 мл). Осадок собирали фильтрованием и промывали водой (10×10 мл). Твердое вещество растворили в ДХМ (15 мл), сушили над $MgSO_4$ и отфильтровали. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 7-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-[3-(трифторметил)-2-пиридил]индазол (1,72 г, 4,76 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакционной смеси дали нагреться до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток растирали с Et_2O (4×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,77 г, сырое) в виде желтой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{20}F_3N_4O$, 377,2; найденное m/z , 378,2 $[M+H]^+$.

Стадия D. Этил-2-изопропил-7-(7-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат.

К раствору 2-(7-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)пиридин-1-ий-1-амин 2,4,6-триметилбензолсульфоната (1,7 г, 2,95 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли этил-4-метилпент-2-иноат (500 мг, 3,57 ммоль) и K_2CO_3 (490 мг, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали водой (4 × 50 мл). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO_2 ; 0-10% диизопропиловый эфир/смесь гексанов) с получением указанного в заголовке соединения (459 мг, выход 30%) в виде желтой пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{29}F_3N_4O_3$, 514,2; найденное m/z , 515,2 $[M+H]^+$.

Стадия Е. 2-Изопропил-7-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота.

К суспензии этил-2-изопропил-7-(7-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (450 мг, 0,875 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (5: 1, 20,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и затем при 90°C в течение 21 ч. Добавляли дополнительную порцию моногидрата гидроксида лития (7 мг, 0,17 ммоль) и перемешивание продолжали при 90°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли до pH 3 путем добавления 1 М HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали в вакууме. Остаток перенесли в воду (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке со-

единение (380 мг, сырое) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$, 402,1; найденное m/z , 403,2 $[M+H]^+$.

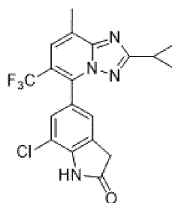
Стадия F. 2-Изопропил-7-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 2-изопропил-7-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (380 мг, 0,944 ммоль) в ДМСО (16 мл) добавляли АсОН (8 мкл, 0,14 ммоль) и карбонат серебра (78 мг, 0,283 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и отфильтровали слои. Органический слой промывали солевым раствором (5×20 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровали и выпарили.

Остаток очищали с помощью флеш-колоночной хроматографии (SiO_2 ; 100% диизопропиловый эфир). Сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром (3 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{17}F_3N_4$, 358,1; найденное m/z , 359,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,38 (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 7,81 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,49 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,24-1,13 (м, 6H).

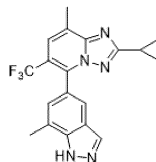
Пример 75. 7-Хлор-5-(2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5) и 5-хлор-2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 74). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{14}F_3N_4O$, 406,8 найденное m/z , 407,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (с, 1H), 7,82 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,58 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,12 (тт, $J=6,3, 4,9$ Гц, 1H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,96 (дд, $J=4,6, 2,7$ Гц, 2H).

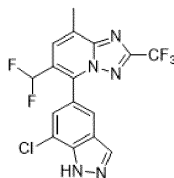
Пример 76. 2-Циклопропил-8-метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) и 5-хлор-2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 74). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{16}F_3N_5$, 371,4; найденное m/z , 372,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,46 (с, 1H), 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=2,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 2,62-2,58 (м, 6H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,00 (дд, $J=10,3, 3,8$ Гц, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).

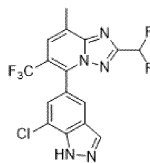
Пример 77. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1) и 5-хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 75). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_9ClF_5N_5$, 401,7; найденное m/z , 402,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,98 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=53,5$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=1,2$ Гц, 3H).

Пример 78. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

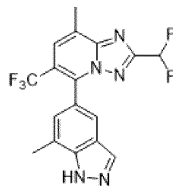


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 68) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_9ClF_5N_5$, 401,0; найденное m/z , 401,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,97 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,27 (д, $J=52,6$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=0,8$ Гц, 3H).

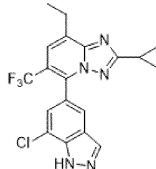
Пример 79. 2-(Дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 68) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; найденное m/z , 382,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,36-7,13 (м, 2H), 2,70 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H).

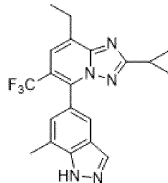
Пример 80. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 65) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{15}ClF_3N_5$, 405,1; найденное m/z , 406,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,00 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,94-0,91 (м, 2H).

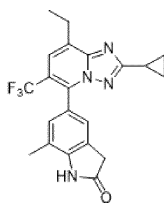
Пример 81. 2-Циклопропил-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 65) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{18}F_3N_5$, 385,2; найденное m/z , 386,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,99 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,01-0,97 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 2H).

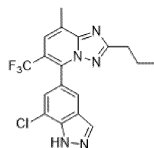
Пример 82. 5-(2-Циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 65) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2 найденное m/z , 401,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,66 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,58 (д, $J=3,7$ Гц, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,33 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,95-0,92 (м, 2H).

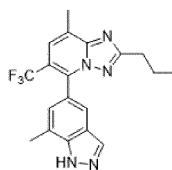
Пример 83. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 67) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; найденное m/z , 394,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,85 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 2,70 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,64 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,69 (секстет, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

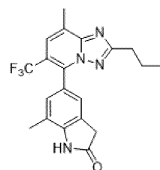
Пример 84. 8-Метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 67) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,2; найденное m/z , 374,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 2,69 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,65-2,63 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,73-1,64 (м, 2H), 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

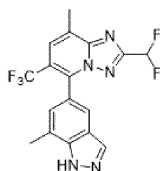
Пример 85. 7-Метил-5-(8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 67) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{19}F_3N_4O$, 388,2; найденное m/z , 389,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,68 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,58 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,71 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,61 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,74-1,66 (м, 2H), 0,91 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

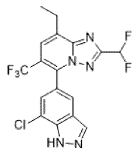
Пример 86. 2-(Дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 68) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; найденное m/z , 382,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,36-7,13 (м, 2H), 2,70 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H).

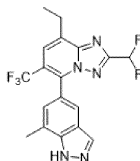
Пример 87. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 69) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_5N_5$, 415,1; найденное m/z , 416,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,94 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,26 (т, $J=52,7$ Гц, 1H), 3,12 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

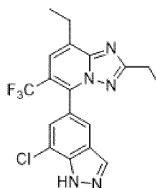
Пример 88. 2-(Дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 69) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_5N_5$, 395,1; найденное m/z , 396,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,34-7,13 (м, 2H), 3,11 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

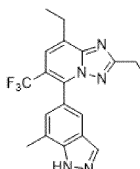
Пример 89. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2,8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 70) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; найденное m/z , 394,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 3,06 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 90. 2,8-Диэтил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

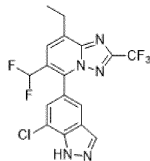


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2,8-диэтил-6-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 70) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,2; найденное m/z , 374,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 3,05 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,75 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,22 (т, $J=7$, 6 Гц, 3H).

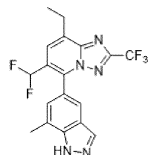
Пример 91. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 64) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_5N_5$, 415,1; найденное m/z , 416,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,98 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 6,84 (т, $J=53,5$ Гц, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 1,40 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

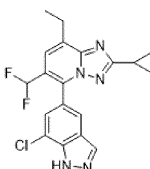
Пример 92. 6-(Дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 64) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_5N_5$, 395,1; найденное m/z , 396,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,52 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,74 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 3,11 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

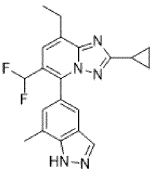
Пример 93. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 71) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{16}ClF_2N_5$, 387,1; найденное m/z , 388,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,94 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,92 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 2H), 6,73 (т, $J=53,8$ Гц, 1H), 2,99 (кд, $J=7,6$, 1,0 Гц, 2H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,02-0,97 (м, 2H), 0,95-0,91 (м, 2H).

Пример 94. 2-Циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

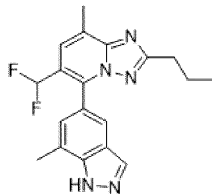


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 71) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{19}F_2N_5$, 367,2; найденное m/z , 368,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,47 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,64 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 2,98 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,34 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,02-0,97 (м, 2H).

2H), 0,95-0,89 (м, 2H).

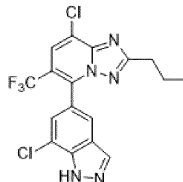
Пример 95. 6-(Дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 72) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2) с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}F_2N_5$, 355,2; найденное m/z , 356,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,48 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,64 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 2,71 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,70 (секстет, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,90 (т, $J=7$, 4 Гц, 3H).

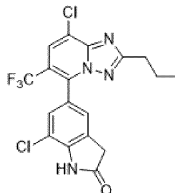
Пример 96. 8-Хлор-5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5,8-дихлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 73) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1); и заменяя $Pd(PPh_3)_4$ на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$ с использованием обычного нагревания при 90°C в течение 16 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_5$, 413,0; найденное m/z , 413,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,28 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,94 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,83 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

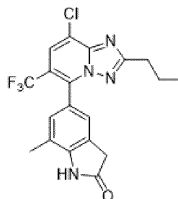
Пример 97. 7-Хлор-5-(8-хлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5,8-дихлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 73) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5) и заменяя $Pd(PPh_3)_4$ на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{13}Cl_2F_3N_4O$, 428,0; найденное m/z , 428,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,11 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,82 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,86-1,75 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

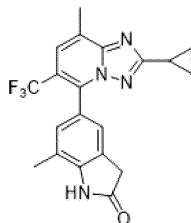
Пример 98. 5-(8-Хлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метил-индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5,8-дихлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 73) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3) и заменяя $Pd(PPh_3)_4$ на $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$, используя обычное нагревание при 90°C в течение 18 ч. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{16}ClF_3N_4O$, 408,1; найденное m/z , 409,1 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,11 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,81 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,85-1,75 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

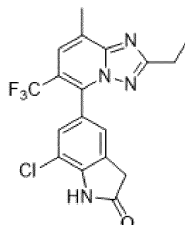
Пример 99. 5-(2-Циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 74) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 386,4 найденное m/z , 387,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,68 (с, 1H), 7,78 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=18,7$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,56 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H).

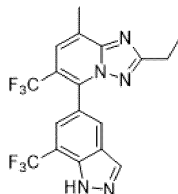
Пример 100. 7-Хлор-5-(2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 50) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$, 394,8; найденное m/z , 395,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (с, 1H), 7,82 (к, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 2,78 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,62 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

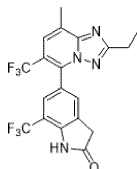
Пример 101. 2-Этил-8-метил-6-(трифторметил)-5-(7-трифторметил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 50) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 4). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_5$, 413,3; найденное m/z , 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,03 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01-7,82 (м, 2H), 2,76 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,66 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

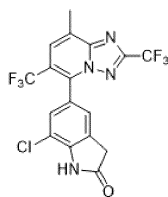
Пример 102. 5-(2-Этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-(трифторметил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 50) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индолин-2-он (промежуточное соединение 56). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$, 428,34; найденное m/z , 429,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,66 (к, $J=7,2$, 4,7 Гц, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,30-1,22 (м, 3H).

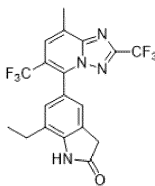
Пример 103. 7-Хлор-5-(2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 5). МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $C_{17}H_9ClF_6N_4O$, 434,7; найденное m/z , 435,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,70 (д, $J=1,1$ Гц, 3H).

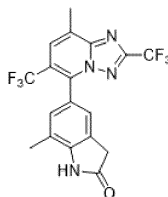
Пример 104. 7-Этил-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 7-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 57). МС (ИЭР) : масса, рассчитанная для $C_{19}H_{14}F_6N_4O$, 428,3; найденное m/z , 429,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,76 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,29-7,14 (м, 2H), 3,60 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,69 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,65-2,59 (м, 2H), 1,13 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

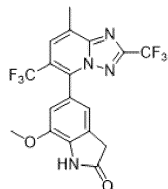
Пример 105. 7-Метил-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-2-он (промежуточное соединение 3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{12}F_6N_4O$, 414,3; найденное m/z , 415,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,74 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 3,68-3,53 (м, 2H), 2,69 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,26 (с, 3H).

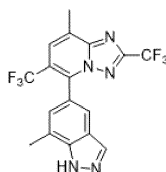
Пример 106. 7-Метокси-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 6). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{12}F_6N_4O_2$, 430,3; найденное m/z , 431,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,74 (с, 1H), 8,11 (к, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,61 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 2,70 (д, $J=1,1$ Гц, 3H).

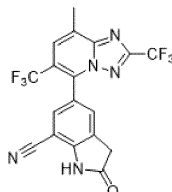
Пример 107. 8-Метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_6N_5$, 399,3; найденное m/z , 400,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,50 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,87-7,72 (м, 1H), 7,27 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,58 (с, 3H).

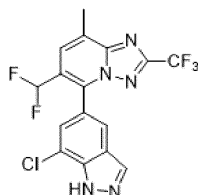
Пример 108. 5-(8-Метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-оксоиндолин-7-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 76) и 2-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-7-карбонитрил (промежуточное соединение 58). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_9F_6N_5O$, 425,3; найденное m/z , 426,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,70 (с, 1H), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=3,7$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H).

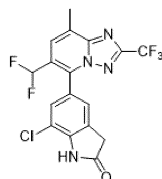
Пример 109. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 75) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_9ClF_5N_5$, 401,7; найденное m/z , 401,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,98 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=53,5$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=1,2$ Гц, 3H).

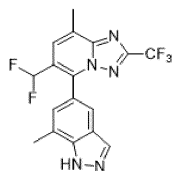
Пример 110. 7-Хлор-5-(6-дифторметил-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 75) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{10}ClF_5N_4O$, 416,7 найденное m/z , 416,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,14 (с, 1H), 7,99 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,53 (дт, $J=1,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,38 (к, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 2,69 (д, $J=1,2$ Гц, 3H).

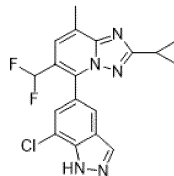
Пример 111. 6-(Дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 75) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,3 найденное m/z , 381,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,51 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,72 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

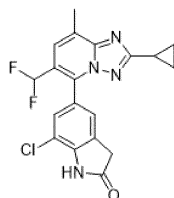
Пример 112. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 77) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}ClF_2N_5$, 373,8 найденное m/z , 373,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,93 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=29,7, 1,3$ Гц, 2H), 6,72 (т, $J=53,9$ Гц, 1H), 2,58 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 2,09 (тт, $J=8,2, 4,9$ Гц, 1H), 1,01-0,97 (м, 2H), 0,96-0,92 (м, 2H).

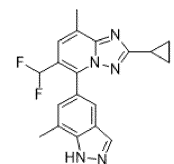
Пример 113. 7-Хлор-5-(2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 77) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5). МС (ИЭР): расч. масса для $C_{19}H_{15}ClF_2N_4O$, 388,8 найденное m/z , 388,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=2,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=2,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,88-6,58 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,57 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,05-0,99 (м, 2H), 0,99-0,93 (м, 2H).

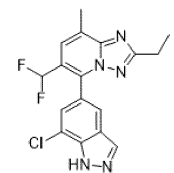
Пример 114. 2-Циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 77) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{17}F_2N_5$, 353,4 найденное m/z , 353,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,50 (с, 1H), 8,34-8,13 (м, 1H), 7,84-7,64 (м, 2H), 7,35-7,21 (м, 1H), 6,64 (т, $J=54,2$ Гц, 1H), 2,61 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,59 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,08 (ддд, $J=12,8, 7,4, 4,0$ Гц, 1H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,95 (дт, $J=4,7, 2,4$ Гц, 2H).

Пример 115. 5-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

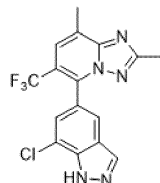


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-6-(дифторметил)-2-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 78) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР):

масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}ClF_2N_5$, 361,8 найденное m/z , 363,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,94 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,85-7,62 (м, 2H), 6,73 (т, $J=53,8$ Гц, 1H), 2,77 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,63 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,24 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

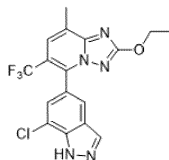
Пример 116. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2,8-диметил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2,8-диметил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 79) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,7 найденное m/z , 366,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,95 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

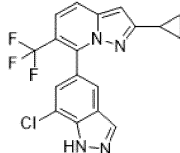
Пример 117. 5-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-этокси-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1, используя 5-хлор-2,8-диметил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 80) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O$, 395,7 найденное m/z , 396,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,95 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,66 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,41-4,26 (м, 2H), 2,60 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 1,30 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

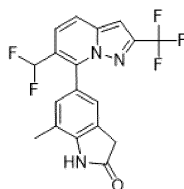
Пример 118. 7-Хлор-5-(2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-бром-2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 43) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,90 (уш. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,78 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,49 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,73-0,64 (м, 2H).

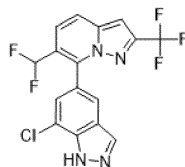
Пример 119. 5-(6-(Дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 62) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 3).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,73 (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,63 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,56 (д, $J=23,9$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H).

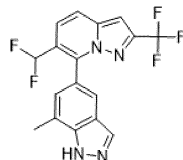
Пример 120. 7-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)-пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 62) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,96 (с, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 8,07 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,72 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,71 (т, $J=53,7$ Гц, 1H).

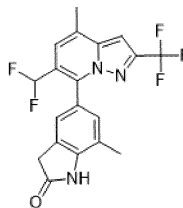
Пример 121. 6-(Дифторметил)-7-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 62) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,49 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,71 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,61 (т, $J=54,0$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H).

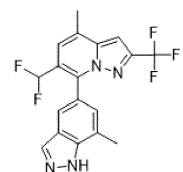
Пример 122. 5-(6-(Дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-индолин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 63) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 3).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 6,60 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 3,61 (д, $J=21,8$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J=20,8$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

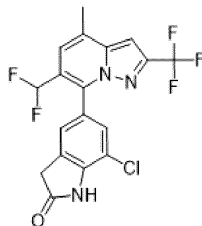
Пример 123. 6-(Дифторметил)-4-метил-7-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 63) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,48 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,59 (т, $J=54,1$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

Пример 124. 7-Хлор-5-(6-дифторметил-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)индолин-2-он.

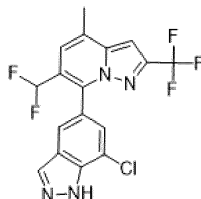


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 63) и 7-

хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,11 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,68 (т, $J=53,8$ Гц, 1H), 3,83-3,60 (м, 2H), 2,60 (с, 3H).

Пример 125. 7-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 65, используя 7-хлор-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 63) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 1).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,94 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,69 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).

Биологические анализы

Анализ потока кальция

Этот анализ применяли для проверки способности соединений ингибировать TARP $\gamma 8$ -зависимую активность AMPA-рецептора. AMPA-рецептор представляет собой неселективный катионный канал, активируемый глутаматом. Ионотропные глутаматные рецепторы обычно десенситизируются слишком быстро, чтобы можно было получить обнаружимый кальциевый входной ток в анализе на планшетном спектрофотометре для регистрации флуоресценции (FLIPR) (Strange et al. (2006). "Functional characterisation of homomeric ionotropic glutamate receptors GluR1-GluR6 in a fluorescence-based high throughput screening assay." *Comb Chem High Throughput Screen* 9(2): 147-158). Однако такая десенситизация является неполной, и при постоянном присутствии глутамата сохраняется по существу стабильный ток (Cho et al. (2007). "Two families of TARP isoforms that have distinct effects on the kinetic properties of AMPA receptors and synaptic currents." *Neuron* 55(6): 890-904).

Применяли анализ *in vitro* для определения эффективности тестируемых соединений в качестве ингибиторов глутаматного ответа канала, образованного GluA1 α - $\gamma 8$. Для обеспечения стехиометрического соотношения 1: 1 между субъединицами GluA1 α и $\gamma 8$ в экспрессированном канале применяли слияние кДНК GRIA1 α и CACNG8. Согласно публикации Shi et al (2009) "The stoichiometry of AMPA receptors and TARPs varies by neuronal cell type." *Neuron* 62(5): 633-640, С-конец кДНК для GRIA1 α сливали с N-концом кДНК для $\gamma 8$. Линкерная последовательность была QQQQQQQQQQEFAT. Каналы, экспрессированные при помощи этого конструкта, по-видимому, имеют свойства, аналогичные каналам, образованным при совместной экспрессии GRIA1 α с избытком CACNG8 (Shi et al. 2009). Для применения в данном анализе была создана клональная клеточная линия клеток HEK293, экспрессирующая этот конструкт с маркером селекции генетицином.

Клетки, экспрессирующие слитный конструкт GRIA1 α -CACNG8, выращивали в монослое на микротитровальных 96- или 384-луночных планшетах. Клетки промывали буфером для анализа (135 mM NaCl, 4 mM KCl, 3 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES, pH 7,4, 300 мОс), применяя устройство для промывки планшетов Biotek EL405. Затем клетки нагружали чувствительным к кальцию пигментом (Calcium-5 или Calcium-6, Molecular Devices) и тестовыми соединениями в диапазоне концентраций. Поток кальция после добавления 15 мкМ глутамата отслеживали с помощью сканера Molecular Devices FLIPR Tetra.

Флуоресценцию в каждой лунке нормализовали к флуоресценции лунок отрицательного и положительного контролей. В лунки отрицательного контроля соединения не добавляли, а лунки положительного контроля инкубировали с 10 мкМ CP465022 (неселективный по подтипу антагонист AMPA-рецепторов) (Lazzaro et al. (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist." *Neuropharmacology* 42(2): 143-153). Зависимости ответа на глутамат от концентраций тестового соединения аппроксимировали четырехпараметрической логистической функцией.

Аппроксимированный параметр, соответствующий серединной точке, был взят в качестве ингибирующей эффективности соединения. Данные в табл. 4 ниже иллюстрируют наблюдаемую эффективность для соединений, описанных в настоящем документе. pIC_{50} обозначает отрицательный логарифм IC_{50} в молях.

Применяя аналогичный протокол, соединения также тестировали на способность ингибировать TARP $\gamma 2$ -зависимую активность AMPA-рецепторов. Соединения, которые были протестированы на TARP $\gamma 2$ -активность AMPA-рецепторов, имели значения pIC_{50} менее 6.

Таблица 4

№ пр.	Название соединения	pIC ₅₀
1	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	10,1
2	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	9,7
3	5- (2,6-Бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-хлориндолин-2-он;	9,6
4	5- (2,6-Бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	9,3
5	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	9,5
6	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-метил-2,6-бис (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	9,7
7	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	10,2
8	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	9,4
9	7-Хлор-5- (2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9,4
10	7-Метил-5- (2- (дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9,1
11	2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - 5- (7- (трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	9,8
12	5- (2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) - 7-метоксииндолин-2-он;	8,3
13	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 6-метокси- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	8,3
14	2- (Дифторметил) - 6-метокси-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	8,3
15	2- (Дифторметил) - 6-метокси-5- (7-трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;	8,7

16	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 0
17	6- (Дифторметил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 8
18	7-Хлор-5- (6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 6
19	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метил-индолин-2-он;	9, 2
20	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метокси-индолин-2-он;	8, 6
21	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 2
22	2-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	7, 9
23	7-Хлор-5- (2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	8, 0
24	7-Метил-5- (2-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	7, 7
25	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
26	2-Этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 0
27	7-Хлор-5- (2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	8, 9
28	5- (2-Этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	8, 4
29	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
30	8-Хлор-2-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 4
31	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-8-фтор-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 9
32	7-Хлор-5- (2-этил-8-фтор-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	8, 7
33	2-Циклопропил-8-фтор-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 7
34	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-фтор-2-изопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 5
35	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4

36	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-изопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 1
37	2-Изопропил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 5
38	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 9
39	2-Циклопропил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 5
40	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 4
41	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7- метилиндолин-2-он;	9, 2
42	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (1, 1- дифторэтил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 0
43	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-метокси-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 5
44	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
45	6- (Дифторметил) - 2-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 9
46	7-Хлор-5- (6- (дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	8, 4
47	5- (6- (Дифторметил) - 2-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7- метилиндолин-2-он;	8, 4
48	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 7
49	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 1
50	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6-метокси-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 0
51	6-Метокси-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 3
52	6-Этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 3
53	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (1, 1- дифторэтил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 3
54	6- (2- (Дифторметил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензо [d] тиазол-2 (3Н) - он;	9, 1
55	6- (4-Фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 4

56	6- (4-Фторфенил) - 5- (1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 9
57	5- (6- (4-Фторфенил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7- метилиндолин-2-он;	10, 2
58	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (пиридин-3-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 1
59	5- (7-Метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (пиридин-4-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 2
60	6- (4-Фторфенил) - 2-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 9
61	2-Этил-6- (4-фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 7
62	2-Циклопропил-6- (4-фторфенил) - 5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 9
63	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлор-1Н-индазол;	10, 8
64	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол;	10, 8
65	5- (2, 6-Бис (трифторметил) - пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	10, 8
66	5- (2, 6-Бис (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;	10, 9
67	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	10, 3
68	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;	10, 7
69	5- (2-Циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол;	10, 3
70	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол;	10, 2
71	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	10, 8
72	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-хлориндолин-2-он;	10, 9
73	7-Хлор-5- (2-изопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол;	11, 0
74	5- (2-Изопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-1Н-индазол;	10, 1
75	7-Хлор-5- (2-циклопропил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 9

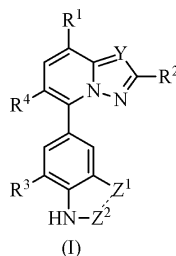
76	2-Циклопропил-8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 8
77	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 6
78	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 9
79	2- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
80	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 8
81	2-Циклопропил-8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 3
82	5- (2-Циклопропил-8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	9, 5
83	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 8-метил-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 7
84	8-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 0
85	7-Метил-5- (8-метил-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 5
86	2- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
87	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2- (дифторметил) - 8-этил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
88	2- (Дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 8
89	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2, 8-диэтил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 1
90	2, 8-Диэтил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 5
91	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-этил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 3
92	6- (Дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 0
93	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-этил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 8

94	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 8-этил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
95	6- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 5
96	8-Хлор-5- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
97	7-Хлор-5- (8-хлор-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 3
98	5- (8-Хлор-2-пропил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	9, 1
99	5- (2-Циклопропил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7-метилиндолин-2-он;	9, 6
100	7-Хлор-5- (2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 2
101	2-Этил-8-метил-6- (трифторметил) - 5- (7-трифторметил) - 1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 5
102	5- (2-Этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 7- (трифторметил) индолин-2-он;	8, 8
103	7-Хлор-5- (2-этил-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 8
104	7-Этил-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 8
105	7-Метил-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 5
106	7-Метокси-5- (8-метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	8, 9
107	8-Метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 3
108	5- (8-Метил-2, 6-бис (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) - 2-оксоиндолин-7-карбонитрил;	8, 4
109	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 6
110	7-Хлор-5- (6-дифторметил-8-метил-2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 1
111	6- (Дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 1

112	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	10, 0
113	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) индолин-2-он;	9, 5
114	2-Циклопропил-6- (дифторметил) - 8-метил-5- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	9, 4
115	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2-этил-8-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 7
116	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2, 8-диметил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 6
117	5- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 2-этокси-8-метил-6- (трифторметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;	8, 6
118	7-Хлор-5- (2-циклопропил-6- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 1Н-индазол;	10, 2
119	5- (6- (Дифторметил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-индолин-2-он;	10, 3
120	7- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;	10, 8
121	6- (Дифторметил) - 7- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;	10, 6
122	5- (6- (Дифторметил) - 4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) - 7-метил-индолин-2-он;	10, 3
123	6- (Дифторметил) - 4-метил-7- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) - 2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин;	9, 9
124	7-Хлор-5- (6-дифторметил-4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-7-ил) индолин-2-он; и	9, 6
125	7- (7-Хлор-1Н-индазол-5-ил) - 6- (дифторметил) - 4-метил-2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин.	10, 0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F, и пиридила; и

-Z¹ - Z²- выбрано из группы, состоящей из -CH=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где Y представляет собой N.

3. Соединение по п. 1, где Y представляет собой CH.

4. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой H.

5. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой Cl или F.

6. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃.

7. Соединение по п. 1, где R² представляет собой CF₃, CHF₂ или CF₂(CH₃).

8. Соединение по п. 1, где R² представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

9. Соединение по п. 1, где R² представляет собой циклопропил.

10. Соединение по п. 1, где R² представляет собой OCH₃ или OCH₂CH₃.

11. Соединение по п. 1, где R³ представляет собой H, Cl, CH₃ или CH₂CH₃.

12. Соединение по п. 1, где R³ представляет собой OCH₃ или CN.

13. Соединение по п. 1, где R³ представляет собой CF₃.

14. Соединение по п. 1, где R⁴ представляет собой CF₃, CF₂(CH₃) или CHF₂.

15. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой OCH_3 .
 16. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой CH_2CH_3 .
 17. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой 4-фторфенил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

18. Соединение по п.1, где

$-\xi-Z^1--Z^2-\xi-$ представляет собой $-CH=N-$.

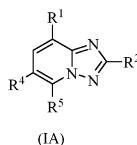
19. Соединение по п.1, где

$-\xi-Z^1--Z^2-\xi-$ представляет собой $-CH_2-C(=O)-$.

20. Соединение по п.1, где

$-\xi-Z^1--Z^2-\xi-$ представляет собой $-S-C(=O)-$.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (1A)



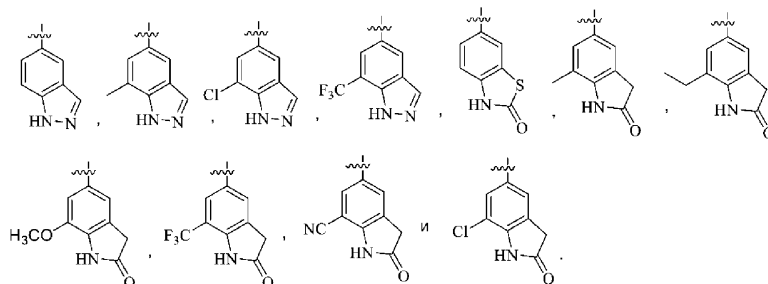
где

R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH_3 и CH_2CH_3 ;

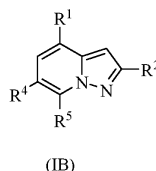
R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{3-8} циклоалкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, фенила, замещенного F, и пиридила; и

R^5 выбран из группы, состоящей из



22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру формулы (1B)



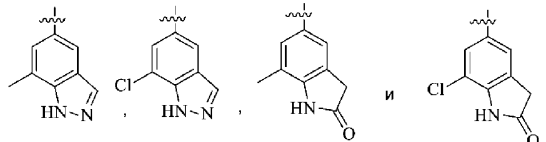
где

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^4 представляет собой CF_2H или CF_3 и

R^5 выбран из группы, состоящей из



23. Соединение, выбранное из группы, состоящей из представленных ниже соединений:

- 5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 5-(2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-7-хлориндолин-2-он;
 5-(2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он;
 8-хлор-5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 5-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин;
 7-хлор-5-(2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 7-метил-5-(2-(дифторметил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)индолин-2-он;

[illegible]

5-(2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он;
 5-(2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-хлориндолин-2-он;
 7-хлор-5-(2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-индазол и
 5-(2-изопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метил-1Н-индазол или
 его фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение, выбранное из группы, состоящей из представленных ниже соединений:
 7-хлор-5-(2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 2-циклопропил-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 2-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пи-
 ридин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 2-циклопропил-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(2-циклопропил-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 7-метил-5-(8-метил-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 2-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пи-
 ридин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-8-этил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пи-
 ридин;
 2-(дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,8-диэтил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 2,8-диэтил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-8-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 6-(дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-этил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 6-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-пропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 8-хлор-5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 7-хлор-5-(8-хлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 5-(8-хлор-2-пропил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-2-он;
 5-(2-циклопропил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-метилиндолин-
 2-он;
 7-хлор-5-(2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-5-(7-трифторметил)-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;
 5-(2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-7-(трифторметил)индо-
 лин-2-он;
 7-хлор-5-(2-этил-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 7-этил-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 7-метил-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 7-метокси-5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
 8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 5-(8-метил-2,6-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-оксоиндолин-7-карбони-
 трил;
 7-хлор-5-(6-дифторметил-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-
 он;
 6-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пи-
 ридин;
 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пири-
 дин;

7-хлор-5-(2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)индолин-2-он;
2-циклопропил-6-(дифторметил)-8-метил-5-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;

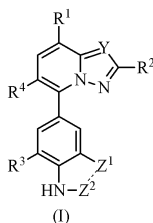
5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-этил-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,8-диметил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этокси-8-метил-6-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
7-хлор-5-(2-циклопропил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1Н-индазол;
5-(6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он;
7-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин;
6-(дифторметил)-7-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин;
5-(6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-7-метилиндолин-2-он;
6-(дифторметил)-4-метил-7-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин;
7-хлор-5-(6-дифторметил-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ил)индолин-2-он и
7-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(дифторметил)-4-метил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин;

или

его фармацевтически приемлемые соли.

25. Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания или расстройства, опосредованного активностью АМРА-рецептора, содержащая:

(А) эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F, и пиридила; и

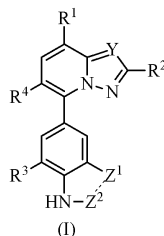
-Z¹-Z²- выбрано из группы, состоящей из -CH=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; или

фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I); и

(В) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

26. Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания или расстройства, опосредованного активностью АМРА-рецептора, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.22 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

27. Способ лечения субъекта, у которого диагностировано или который страдает от заболевания или расстройства, опосредованного активностью АМРА-рецептора, включающий введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I)



где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₃₋₈ циклоалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, CN и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, фенила, замещенного F, и пиридила; и

$-\overset{\text{Z}^1}{\underset{\text{Z}^2}{\text{C}}}-$ выбрано из группы, состоящей из $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ и $-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$; или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

28. Способ по п.27, в котором опосредованное AMPA-рецептором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из церебральной ишемии, травмы головы, повреждения спинного мозга, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза (БАС), хореи Хантингтона, нервных нарушений при СПИДе, эпилепсии, психического нарушения, нарушения подвижности, боли, спастичности, нервных нарушений, вызванных токсином в пище, различных нейродегенеративных заболеваний, различных психических заболеваний, хронической боли, мигрени, боли при раке, диабетической нейропатии, энцефалита, острого рассеянного энцефаломиелита, острой демиелинизирующей нейропатии (синдрома Гийена-Барре), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, рассеянного склероза, болезни Маркиафавы-Биньями, центрального понтинного миелиноза, синдрома Девика, болезни Бало, вызванной ВИЧ или вирусом Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) миелопатии, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, вторичного демиелинизирующего заболевания (например, поражения ЦНС при красной волчанке, множественного полиартериита, синдрома Шегрена, саркоидоза, изолированного церебрального васкулита и т.д.), шизофрении, продромальной шизофрении, депрессии, тревожных расстройств, депрессии с тревожностью и биполярного расстройства.

29. Способ по п.27, в котором опосредованное AMPA-рецептором заболевание, расстройство или состояние представляет собой депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, эпилепсию, шизофрению, продромальную шизофрению или когнитивное расстройство.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
