

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037731

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.14

(21) Номер заявки
201991045

(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) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АМРА-РЕЦЕПТОРА

(31) 62/412,867

(32) 2016.10.26

(33) US

(43) 2019.09.30

(86) PCT/US2017/057564

(87) WO 2018/080916 2018.05.03

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

(72) Изобретатель:
Эмерикс Майкл К., Лафортеза Брайан
Нго, Леболд Терри Патрик, Равула
Сучитра, Савалль Брэд М., Шайрман
Брок Т. (US)

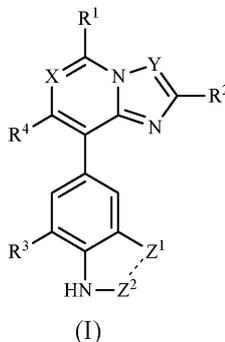
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2015344468

GROVE SIMON J.A. 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 B. 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 документе предложены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), и способы лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью АМРА-рецептора, с использованием соединений формулы (I).



037731 B1

037731 B1

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 исследовали антагонисты AMPA-рецепторов в качестве средства для лечения припадков.

Антагонисты AMPA-рецепторов представляют собой известные противосудорожные агенты. Как правило, антагонисты AMPA-рецепторов имеют очень узкие терапевтические временные рамки введения; дозы, необходимые для достижения противосудорожной активности, близки к дозам, для которых наблюдали нежелательные эффекты, или совпадают с ними (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-диоксо[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 способностью индуцировать нейротоксичность, 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, травму 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 пригодны для использования при лечении вышеупомянутых состояний. Например, в публикации WO 2000001376 предполагается, что можно использовать ингибиторы взаимодействия глутамата с рецепторным комплексом AMPA-рецептора и/или каинатного рецептора 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, нодозный 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). Метаанализ проведенных *post-mortem* нейропатологических исследований свидетельствует об уменьшении гиппокампа 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 облегчать путем терапевтического вмешательства, избирательно снижающего возбудимость гиппокампа. Модуляция нейрональной возбудимости в гиппокампе может обеспечивать полезный терапевтический эффект при аффективных расстройствах.

Чрезмерную активность в гиппокампе в ответ на эмоционально заряженные стимулы наблюдали у пациентов с биполярным расстройством по сравнению с контрольными пациентами (обзор Chen et al., *Bipolar Disord.*, 13:1-15, 2011). Хроническое лечение стабилизаторами настроения, такими как литий и вальпроат, снижало экспрессию поверхностных AMPA-рецепторов в гиппокампе (Du et al., *J. Neurosci* 28: 68-79, 2008). Трициклические антидепрессанты могут провоцировать 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. Согласно этой теории анксиолитические лекарственные средства действуют путем подавления этой "системы ингибирования поведения". Действительно, внутригиппокампальной микроинфузии агонистов ГАМК_A достаточно для воспроизведения 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 активируемого при гиперполяризации канала, степень открытости которого регулируют циклическим нуклеотидом (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 потенциалзависимых 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).

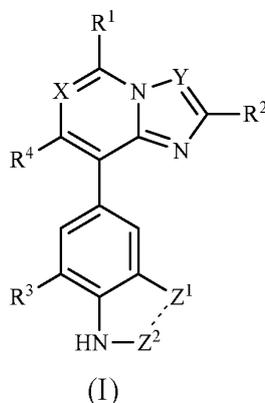
Чрезмерную активность гиппокампа отмечали у пациентов, страдающих от шизофрении (Heckers and Konradi, Curr. Top. Behav. Neurosci. 4:529-553, 2010). Степень гиперактивности положительно соотносилась с тяжестью симптомов (Tregellas et al., Am J. Psychiatry 171: 549-556, 2014). Гиперметаболизм в гиппокампе (особ. в зоне CA1) соотносится с прогрессированием заболевания у подверженных риску субъектов, а также с тяжестью заболевания у пациентов, 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 приводить к наблюдаемому сокращению объема гиппокампа у пациентов с шизофренией. Нейронная защита на продромальной и ранней стадиях заболевания может предотвращать 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 обеспечены в настоящем документе.

Изложение сущности изобретения

В настоящем документе обеспечены соединения, являющиеся модуляторами AMPA-рецепторов. В другом аспекте в настоящем документе обеспечены 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 селективную модуляцию активности TARP-зависимых AMPA-рецепторов, таким образом обеспечивая лечение таких состояний, как, помимо прочего, аномальная нервная передача через синаптические щели, чрезмерная нейронная активность, чрезмерная или синхронная аномальная нейронная 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), нейронная возбудимость в гиппокампе, нейронная 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 приложены к настоящему документу и включены в него путем ссылки. Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и CH₃;

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

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

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

$\begin{matrix} \text{---}Z^1\text{---} \\ | \\ \text{---}Z^2\text{---} \end{matrix}$ выбран из группы, состоящей из $-CH=N-$, $-CF=N-$, $-CH_2-C(=O)-$ и $-S-C(=O)-$; и фармацевтически приемлемым солям, N-оксидам или сольватам соединений формулы (I).

Дополнительные варианты осуществления обеспечивают фармацевтически приемлемыми пролекарствами соединений формулы (I) и фармацевтически активными метаболитами 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, выбранного 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 используют в качестве модуляторов АМРА-рецептора. Таким образом, изобретение относится к способу модуляции активности АМРА-рецептора, включая ситуации, когда такой рецептор находится в организме субъекта, включающему воздействию на АМРА-рецептор эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью АМРА-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 соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов формулы (I).

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

В дополнительном аспекте, представленном в настоящем документе, обеспечены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), а также фармацевтически активных метаболитов формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC).

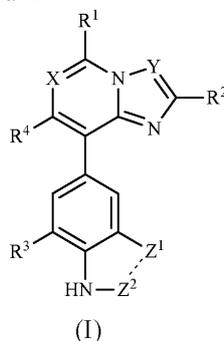
В дополнительном аспекте, представленном в настоящем документе, обеспечены соединения формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), а также фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), фармацевтически приемлемые пролекарства соединений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

Цель настоящего изобретения заключается в преодолении или сглаживании по меньшей мере одного из недостатков традиционных методологий и/или способов предшествующего уровня техники или в обеспечении их пригодных для использования альтернатив.

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 обеспечены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена и CH₃;

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

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₈циклоалкила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\text{-}\overset{\text{X}}{\text{Z}}\text{-}\overset{\text{Y}}{\text{Z}}\text{-}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-, -CF=N-, -CH₂-C(=O)-; и -S-C(=O)-.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где X представляет собой N.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где X представляет собой CH.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где Y представляет собой N.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где Y представляет собой CH, CF или Cl.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где Y представляет собой CH.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R¹ представляет собой H.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R¹ представляет собой CH₃.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), где R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, CH₂OCH₃, циклопропил, циклобутил, циклопентил или фенил.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), где R² представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CF₂H, CF₃.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R² представляет собой CF₃.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R³ представляет собой H, F, Cl или CH₃.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, Cl, CN, OCH₃, фенил, замещенный F, циклопропил, циклопентил, азетидинил и азетидинил, замещенный F.

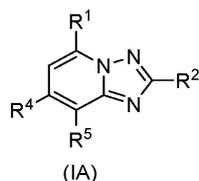
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I), где R⁴ представляет собой CF₃.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), где $\text{-}\overset{\text{X}}{\text{Z}}\text{-}\overset{\text{Y}}{\text{Z}}\text{-}$ представляет собой -CH=N-.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), где $\text{-}\overset{\text{X}}{\text{Z}}\text{-}\overset{\text{Y}}{\text{Z}}\text{-}$ представляет собой CH₂-C(=O)-.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (I),

имеющее формулу (IA)

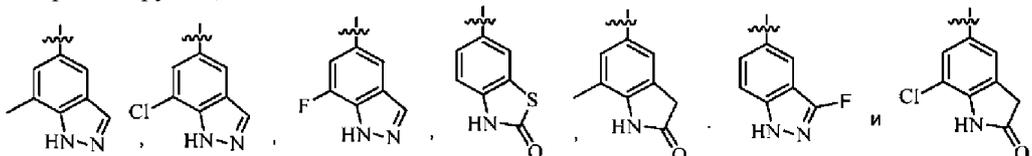


где R¹ представляет собой H;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, CH₂OCH₃ и C₃₋₈-циклоалкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, CN, C₃₋₈-циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из

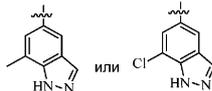


и фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IA).

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R² представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, циклопропил, циклобутил или циклопентил.

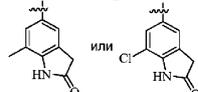
Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R⁴ представляет собой CF₃.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R⁵ представляет собой



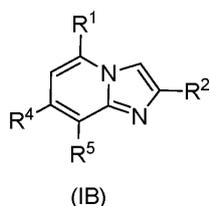
шею формулу (IA), где R⁵ представляет собой

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IA), где R⁵ представляет собой



шею формулу (IA), где R⁵ представляет собой

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

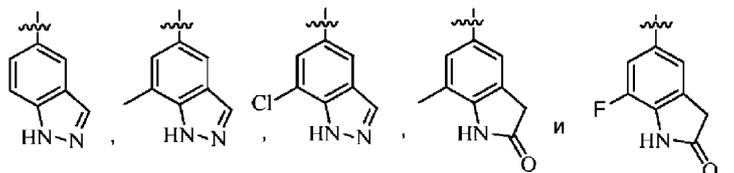


где R¹ представляет собой H;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₈-циклоалкила и фенила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-галогеналкила, CN, C₃₋₈-циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из

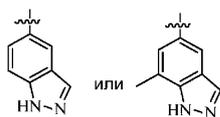


и фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IB).

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IB), где R² представляет собой CF₃.

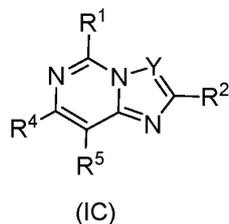
Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IB), где R⁴ представляет собой CF₃ или CH₃.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IB)



ше формулу (IB), где R⁵ представляет собой

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



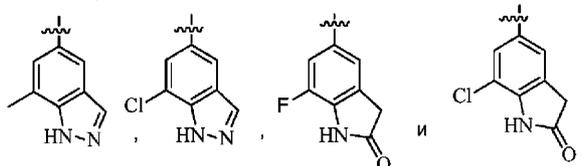
где Y выбран из группы, состоящей из CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₈циклоалкила и фенила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₈циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из



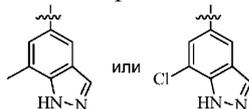
и фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты соединений формулы (IC).

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IC), где R¹ представляет собой H.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IC), где R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее формулу (IC), где R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, CF₃ или циклопропил.

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение формулы (I), имеющее



ше формулу (IC), где R⁵ представляет собой

Дополнительным вариантом осуществления изобретения является соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы (I), формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC) или их комбинации.

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

Таблица 1

№ прим.	Название соединения
1	8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
2	7-хлор-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;

3	6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) бензо[d] тиазол-2(3H)-он;
4	2-циклобутил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
5	6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) бензо[d] тиазол-2(3H)-он;
6	7-циклопентил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
7	7-(азетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
8	7-(3-фторацетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
9	2-циклопентил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
10	8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-карбонитрил;
11	7-метил-5-[7-метил-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил] индолин-2-он;
12	5-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил)-1H-индазол;
13	8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил) имидазо[1,2-с] пиримидин;
14	8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил) имидазо[1,2-с] пиримидин;
15	2-(дифторметил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил) имидазо[1,2-с] пиримидин;
16	8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
17	7-хлор-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) индолин-2-он;
18	7-метил-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) индолин-2-он;
19	8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
20	8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;

21	5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-он;
22	5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-он;
23	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
24	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
25	7-хлор-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) индолин-2-он;
26	7-метил-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил) индолин-2-он;
27	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
28	7-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
29	7-метокси-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
30	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
31	2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
32	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
33	2-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
34	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
35	2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
36	5-[2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;
37	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;
38	2-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;

39	5-[2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;
40	2-изопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
41	7-хлор-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
42	7-(4-фторфенил)-8-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
43	7-(4-фторфенил)-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
44	7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
45	8-(3-фтор-1Н-индазол-5-ил)-7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
46	2-(дифторметил)-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
47	7-(4-фторфенил)-2-(метоксиметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
48	2-циклопропил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
49	7-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
50	8-(1Н-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
51	7-фтор-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-он;
52	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
53	2-трет-бутил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин;
54	5-(2-трет-бутил-7-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метил-индолин-2-он;
55	7-метил-5-(7-метил-2-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он;
56	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин;

57	2-циклопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил) имидазо [1,2-а] пиридин;
58	5-[7-метокси-2-(трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;
59	7-метокси-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин;
60	7-хлор-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин;
61	5-(2,7-бис (трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин-8-ил) -1Н-индазол;
62	5-(2,7-бис (трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин-8-ил) -7-метил-1Н-индазол;
63	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис (трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
64	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
65	2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
66	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
67	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
68	2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
69	7-хлор-5-[2-циклопропил-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин-8-ил] индолин-2-он;
70	5-[2-(циклопропил)-7-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин-8-ил]-7-фтор-индолин-2-он;
71	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-изопропил-2-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
72	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-изопропилимидазо [1,2-с] пиримидин;
73	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-этил-2-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;
74	7-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо [1,2-с] пиримидин;

75	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-этил-имидазо[1,2-с]пиримидин;
76	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
77	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
78	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
79	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-5-метил-2-трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
80	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метил-имидазо[1,2-с]пиримидин;
81	3-хлор-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
82	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-3-фтор-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
86	5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-он;
87	5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-он;
88	5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлор-1Н-индазол;
89	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
90	2-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
91	2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
92	2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин;
93	2-(дифторметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин; и
94	2-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин; и

Его фармацевтически приемлемые соли, N-оксиды или сольваты. Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, как показано ниже в табл. 2.

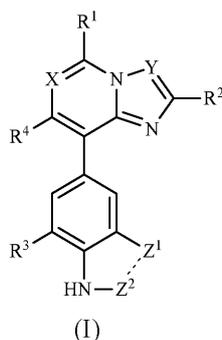
Таблица 2

№ прим.	Название соединения
83	7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метил-8-(7-(трифторметил)-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин;
84	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин; и
85	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[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 X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₈циклоалкила и фенила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₈циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\text{-}\overset{\xi}{\underset{\xi}{\text{Z}}^1\text{-}\overset{\xi}{\underset{\xi}{\text{Z}}^2\text{-}}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-; -CF=N-; -CH₂-C(=O)- и -S-C(=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), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IA), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IA) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IA) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IB), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IB), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IB) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IB) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

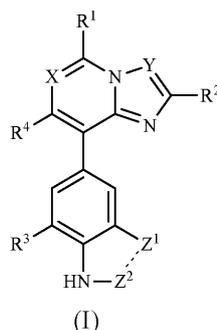
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (IC), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IC), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IC) и фармацевтически активных метаболитов формулы (IC) 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 приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений из табл. 1, фармацевтически приемлемых пролекарств соединений из табл. 1 и фармацевтически активных метаболитов из табл. 1 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. 2, а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений из табл. 2, фармацевтически приемлемых пролекарств соединений из табл. 2 и фармацевтически активных метаболитов из табл. 2 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

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

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



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₈циклоалкила и фенила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₈циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{Z}^1 & \text{---} & \text{Z}^2 \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-, -CF=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; и

его фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов, требующему этого субъекту.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения субъекта, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью AMPA-рецептора, включающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC), а также фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов или сольватов соединений формулы (IA), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (IA), формулы (IB) или формулы (IC).

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 его синапсов.

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

Чтобы преодолеть указанные проблемы с вышеуказанными побочными эффектами в настоящем документе предполагается, что селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора обеспечивает эффективные терапевтические агенты, которые также не имеют побочных эффектов или имеют уменьшенные побочные эффекты, связанные с введением неселективных модуляторов AMPA-рецептора. Экспрессия TARP $\gamma 8$ происходит преимущественно в гиппокампе и коре, а экспрессия TARP $\gamma 2$ преимущественно в мозжечке. В одном аспекте селективное модулирование TARP $\gamma 8$ потенциально предотвращает модулирование ассоциированных с TARP $\gamma 2$ комплексов AMPA-рецептора, которые в большей степени преобладают в мозжечке, таким образом уменьшая побочные эффекты, связанные с общим (не-TARP-зависимым/неселективным) антагонизмом к AMPA.

Например, предполагается, что селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-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 AMPA. Аналогичным образом снижение чрезмерной возбудимости гиппокампа с применением селективной модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора может приводить к нормализации симптомов шизофрении и может предотвращать последующее снижение объема гиппокампа. В еще одном случае за счет селективного ослабления возбудимости гиппокампа посредством селективной модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора можно обеспечивать пациентов с биполяр-

ным расстройством полезным терапевтическим эффектом. Аналогичным образом за счет селективной модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора в гиппокампе можно обеспечить эффективный анксиолитик.

Соответственно, в настоящем документе обеспечены соединения, которые представляют собой селективные модуляторы ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора. Соединения, которые являются селективными модуляторами ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора, облегчают и/или устраняют побочные эффекты (например, седацию, атаксию и/или головокружение) общих (не-TARP-зависимых/неселективных) модуляторов AMPA-рецептора.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены 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 AMPA-рецептора относится к селективному антагонизму к ассоциированным с TARP $\gamma 8$ комплексам AMPA-рецептора. В другом варианте осуществления селективная модуляция ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора относится к селективному частичному ингибированию ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-рецептора. В дополнительном варианте осуществления селективный антагонизм к ассоциированным с TARP $\gamma 8$ комплексам AMPA-рецептора относится к отрицательной аллостерической модуляции ассоциированных с TARP $\gamma 8$ комплексов AMPA-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 AMPA-рецептора. Эти способы осуществляют 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 AMPA-рецептора.

К опосредованному AMPA-рецептором заболеванию, расстройству или состоянию относятся, без ограничений, церебральная ишемия, травма головы, травма 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 Балло, вызванная ВИЧ или вирусом Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) миелопатия, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, вторичное демиелинизирующее заболевание (например, поражение ЦНС при красной волчанке, нодозный полиартериит, синдром Шегрена, саркоидоз, изолированный церебральный васкулит и т.д.), шизофрения, депрессия и биполярное расстройство. В некоторых вариантах осуществления опосредованное AMPA заболевание, расстройство или состояние представляет собой депрессию, тревожные расстройства, депрессию, сопровождающуюся тревожностью, посттравматическое стрессовое расстройство, эпилепсию, шизофрению, продромальную шизофрению или когнитивное расстройство.

В одной группе вариантов осуществления опосредованное AMPA-рецептором заболевание, расстройство или состояние представляет собой состояние, относящееся к гипервозбудимости гиппокампа. В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы селективного ослабления гиппокампальной активности в мозге, включающие введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного AMPA-рецептором заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой депрессию, включающие 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 расстройство, 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 AMPA-рецептором заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), включающие введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного AMPA-рецептором заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой эпилепсию, шизофрению или продромальную шизофрению, включающие введение соединений, описанных в настоящем документе, требующему этого субъекту. В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения опосредованного AMPA-рецептором заболевания, расстройства или состояния, представляющего собой когнитивное расстройство, включающие 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 путем ссылки на нижеследующее описание, включающее 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" применяют в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

Термин "алкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу. Примеры алкильных групп включают в себя метил (Me), этил (Et), н-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 можно считать эквивалентными любому одному из вышеприведенных примеров.

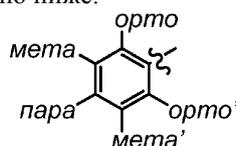
Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в цепи и имеющей по меньшей мере один атом водорода, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой C_1 - C_6 галогеналкильную группу. В некоторых вариантах осуществления 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.

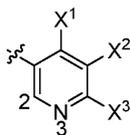
Термин "галоген" представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин "галогено" обозначает хлор-, фтор-, бром- или йод-.

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, 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" (o) положениях, расположенных смежно с точкой прикрепления фенильного кольца, обоих "мета" (m) положениях и одном "пара" (p) положении напротив точки прикрепления. Для дополнительного 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 X^1 в орто-положении, заместителем X^2 в мета-положении и заместителем X^3 в пара-положении



Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняют 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 такому 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 такой выход относится к массе структурной единицы, для которой указан 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 "забуференный раствор" или "буферный раствор" применяют в настоящем документе как взаимозаменяемые в соответствии с их стандартным значением. Забуференные растворы применяют 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 отношение концентраций буферных компонентов к pH буферного раствора. Например, забуференный раствор получали путем добавления MgSO₄ и NaHCO₃ к раствору в соотношении 10:1 мас./мас. для поддержания pH раствора на значении около 7,5.

Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления соединений, имеющих структуры, показанные структурной формулой, а также 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. Определенные структуры могут дополнительно существовать в виде геометрических изомеров (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 их атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются "изомерами".

Стереоиомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются "диастереомерами", а те из них, которые являются зеркальными отображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются "энантиомерами". Например, если у соединения есть асимметрический центр, оно связано с четырьмя разными группами, и возможна пара энантиомеров. Можно характеризовать энантиомер абсолютной конфигурацией его асимметричного центра, и его описывают правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или по направлению, в котором молекула вращает плоскость поляризованного света, которое обозначают 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 смещением атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет перемещения π-электронов и атома (как правило, атома H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро преобразуются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются кисло- и нитроформы фенолнитрометана, 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 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 "~~~~" 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 указа-

ны явным образом.

Некоторые соединения формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) или фармацевтически приемлемые соли формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) 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 некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) могут быть получены в виде сокристаллов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллические формы соединений формулы (I) были кубическими по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) были получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) 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) в растворе осуществляют переход из одной кристаллической и/или полиморфной формы в другую и обратно.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любую одну из (а) буквально указанной формы такого соединения и (b) любой формы такого соединения в среде, в которой 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 примером. 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 отсутствуют дополнительные примеры 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 иных источниках последний термин считается неправильным. В качестве конкретного примера аминоктановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу H₂NCH₂COOH и в некоторых средах (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона ⁺H₃NCH₂COO⁻. Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях этих

терминов относятся к объему данного изобретения, что в любом случае без труда определит специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может распознавать специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединений настоящего изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления настоящего изобретения. В настоящем документе отсутствуют дополнительные 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, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. К изотопам, которые могут входить в состав рассматриваемых в изобретении соединений, относятся 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 используются при исследованиях метаболизма (предпочтительно с применением ^{14}C), кинетики реакций (например, с применением ^2H или ^3H), для методик детекции или получения изображений (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства 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, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий или тритий (т.е. ^2H , ^3H), может обеспечивать определенные лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например больший период полураспада *in vivo* или потребность в меньшей дозе. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, и их пролекарства можно, по существу, получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с мечеными изотопами атомами.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для конкретной химической переменной не подразумевает обязательность такого выбора функциональной группы для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная встречается в формуле более одного раза, выбор для нее варианта из списка указанных 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 , эти обозначения относятся 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 краткую терминологию " $S^1_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 и S_2 , а $S^2_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_3 и S_4 ", соответственно, применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример терминологии заместителей, 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 заместителям, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^5 , R^6 , R^7 , Hal, X, Y, Z¹ и Z², и любому другому общему обозначению заместителя, используемому в настоящем документе.

Более того, если для любого члена химической структуры или заместителя приводится более одного варианта, 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 , 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, а не для ограничения, в настоящем документе применяют сокращенную терминологию: " $S_{\text{пример}}$ представляет собой один из S_1 , S_2 и S_3 ". Приведенный выше второй пример терминологии заместителей, 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 заместителям, как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^5 , R^6 , R^7 , Hal, X, Y, 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 прямой 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, где A присоединен к первому замещаемому элементу, а B присоединен к второму замещаемому элементу, а также к такому двухвалентному заместителю, где A присоединен к второму замещаемому элементу, а фрагмент B присоединен к первому замещаемому элементу.

Изобретение включает в себя также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), предпочтительно из тех конкретных соединений, что описаны выше и проиллюстрированы в настоящем документе, 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 для применения на животных, а более конкретно на людях.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединений, представленных формулой (I) (а также формулами (IA), (IB) и (IC)), 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), (IB) и (IC)) может иметь в достаточной степени кислотную группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и соответственно вступать в реакцию с некоторым количеством 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, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тарtratoы, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Когда соединение формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) содержит основной атом азота, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любому соответствующему способу, доступному в данной области. 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, маленовая 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 глюкокуроновая кислота или галактуриновая кислота, α -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, нафтойная кислота

или коричная 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), (IB) и (IC)) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфоновая кислота, необходимая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым приемлемым способом, например обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочно-земельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящем документе в примерах, и любого другого основания и их смеси, которые рассматривают 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-глутамин, лизин, холин, глицин и аргинин, аммоний, карбонаты, бикарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как трометамин, бензиламин, пирролидины, пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)) и способам лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту обеспечивает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или под воздействием физиологических условий (например, пролекарство при приведении к физиологическому значению pH преобразуется в соединение формулы (I)). 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 пролекарств 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-, гидроксид- или карбоксигруппой соединения формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)). Примеры аминокислотных остатков включают в себя двадцать встречающихся в природных условиях аминокислот, которые обычно обозначают тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, β -аланин, γ -аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур по формуле (I) (а также формулам (IA), (IB) и (IC)) для получения амидных или алкилэфирных производных. Примеры амидов включают в себя те, что 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 те, что 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 можно также получать путем использования свободных гидроксигрупп для получения производных с применением групп, включая гемисукцинаты, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилосиметилосикарбонилы, следуя процедурам, таким как описанные в публикации Fleisher et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130. Можно также обеспечивать пролекарства за счет карбаматных производных гидроксид- и аминогрупп. Для получения пролекарств можно также использовать карбонатные производные, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Кроме того, для создания пролекарств также используют получение производных гидроксигрупп в виде (алкокси)метил- и (ацилокси)этиловых сложных эфиров, причем ацильная группа может быть алкиловым сложным эфиром, необязательно замещенным одним или более эфирными, аминными или карбоксильными функциональными группами, или при этом ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как указано выше. Пролекарства этого типа можно получать в соответствии с описанием, приведенным в публикации Robinson et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39 (1), 10-18. Свободные амины можно также получать в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. В структуре всех этих функциональных групп пролекарств могут входить дополнительные группы, включая простые эфирные, амино и карбоксильные функциональные группы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), которые также можно применять в способах изобретения. Термин "фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метабо-

лизма в основе соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения можно определять 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), (IB) и (IC)) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты настоящего изобретения используют в качестве модуляторов АМРА-рецептора в способах изобретения. Будучи такими модуляторами, 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, предотвращают, деактивируют, десенсибилизируют или понижают экспрессию или активность АМРА-рецептора, а "активаторы" представляют собой соединения, которые увеличивают, активируют, облегчают, сенсibiliзируют или повышают экспрессию или активность АМРА-рецептора.

Термин "фармацевтически приемлемая несущая среда" обозначает разбавитель, адъювант, эксципиент или носитель, с помощью которого вводят 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" применяют как взаимозаменяемые.

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 быть нераспознаваем для субъекта. В еще одном варианте осуществления "лечение" относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. 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 заболевание, расстройство или состояние или который страдает от заболевания, расстройства или состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество или дозу, достаточные для достижения, по существу, требуемого терапевтического или профилактического эффекта у пациентов, требующих такого лечения при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозы соединений настоящего изобретения можно устанавливать 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 лекарственное средство, а также оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,001 до около 200 мг соединения на 1 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 призваны включать в себя соединения формулы (I) (а также формул (IA), (IB) и (IC)), как описано в настоящем документе, причем 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 включение их солей и сольватов, если это допустимо контекстом.

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, можно уменьшать дозировку, или частоту введения, или и то и другое в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться долговременное периодическое лечение.

Кроме того, можно применять соединения изобретения в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением как отдельно для совместного приема с соединением изобретения, так и совместно с таким агентом. В одном примере осуществления дополнительные активные ингредиенты представляют собой вещества с известной или обнаруженной эффективностью при лечении состояний, расстройств или заболеваний, опосредованных активностью орексина, например другим модулятором орексина или соединением, активным 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 составления 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 получать с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик составления композиций, 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 суппозиторий. Композиции предпочтительно приготовлены для внутривенной инфузии, местного введения 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, суммарную суточную дозу от около 5 мг до 5 г в сутки можно получать 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, агентов для улучшения распадаемости таблеток, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащающие агенты, 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 применения 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 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 включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения изобретения можно смешивать с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы можно получать 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 лиофилизованы 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 можно также вводить непероральным образом. Например, можно составлять композиции для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения

изобретения могут быть представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующих рН 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 дозы, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовой форме, такой как флаконы, из которых можно втягивать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения 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 можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1 до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения можно применять соединения изобретения в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

В способах данного изобретения соединения изобретения можно альтернативно вводить путем ингаляции через нос или рот, например с помощью спрея с составом, также содержащем приемлемый носитель.

Ниже описаны примеры соединений, используемые в способах 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 осуществления может быть необходимо или желательно вместо требуемого 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), (IB) и (IC)). 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 можно также проводить в герметичных сосудах под давлением при температуре, которая выше обычной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

Сокращения.

В настоящем документе применяют следующие сокращения.

Таблица 3

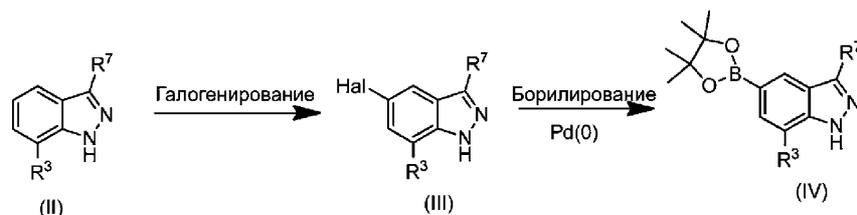
Термин	Аббревиатура/ сокращение
ацетонитрил	ACN
метансульфонат [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) - 2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II)	BrettPhos-Pd-G3
хлороформ	CHCl ₃
карбонат цезия	Cs ₂ C ₂ O ₃
фторид цезия	CsF
ацетат меди (II)	Cu(OAc) ₂
сульфат меди (II)	Cu ₂ SO ₄
дихлорметан	ДХМ
N,N-диметилформаид	ДМФА
1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-пиримидинон	DMPU

диэтиловый эфир	Et ₂ O
диметилсульфоксид	DMSO
этилацетат	EtOAc
этанол	EtOH
колоночная флэш-хроматография	КФХ
хлористоводородная кислота	HCl
высокоэффективная жидкостная хроматография	ВЭЖХ
карбонат калия	K ₂ CO ₃
ацетат калия	KOAc
сульфат магния	MgSO ₄
фторид натрия	NaF
гидроксид натрия	NaOH
сульфат натрия	Na ₂ SO ₄
аммоний	NH ₃
газообразный азот	N ₂
<i>пара</i> -толуолсульфонат	OTs
[1,1'- бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II)	Pd (dppf) Cl ₂
комплекс [1,1'- бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II) дихлорметан	Pd (dppf) Cl ₂ - CH ₂ Cl ₂
тетраakis (трифенилфосфин) палладий (0)	Pd (PPh ₃) ₄
пинакол	Pin
комнатная температура	к. т.
метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'- диизопропокси-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'- бифенил)] палладия (II)	RuPhos-Pd-G3
1-хлорметил-4-фтор-1,4- диазониабисцикло [2.2.2]октан бис (тетрафторборат)	Selectfluor
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

Примеры получения

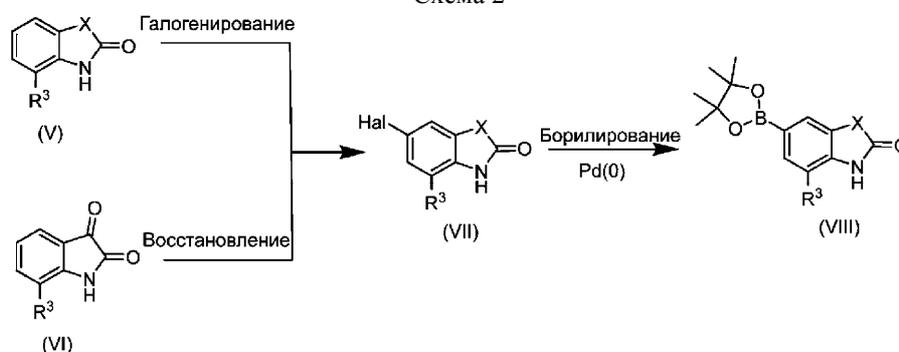
Ниже описаны примеры соединений, используемых в способах изобретения, путем ссылки на иллюстративные схемы синтеза для их общего получения, а также последующие конкретные примеры.

Схема 1



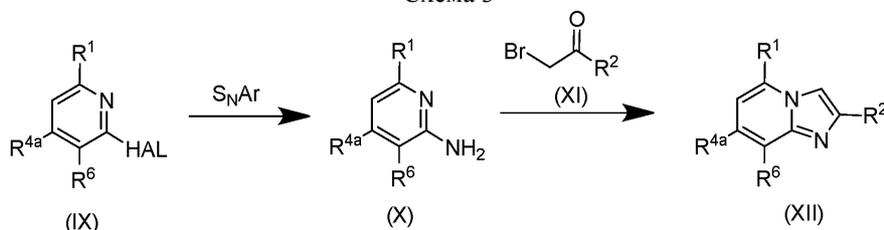
Согласно схеме 1 соединение формулы (IV), где R^3 представляет собой H, галоген, CH_3 или CF_3 , а R^7 представляет собой H или F, доступно в продаже или может быть получено синтетическим путем из соединения формулы (II), где R^3 и R^7 определены, как указано выше. Соединение индазола формулы (II) взаимодействует с электрофильным источником галогена, таким как бром, в приемлемом растворителе, например ТФУ, с образованием соединения формулы (III). Соединение формулы (III) взаимодействует с борилирующим агентом, например бис(пинаколат)дибором, в присутствии палладиевого катализатора, например $Pd(dppf)Cl_2$, и приемлемого основания, например ацетата калия, при обычном нагревании при температуре, например, $100^\circ C$ в растворителе, например 1,4-диоксане и т.п., с образованием соединения формулы (IV), где R^3 представляет собой H, галоген, CH_3 или CF_3 , а R^7 представляет собой H или F.

Схема 2



Согласно схеме 2 соединение формулы (VIII), где X представляет собой CH_2 или S, а R^3 представляет собой H, галоген, CH_3 или OCH_3 , доступно в продаже или может быть получено синтетическим путем из соединения формулы (V), формулы (VI) или формулы (VII), где R^3 определен, как указано выше. Соединение формулы (V) взаимодействует с источником электрофильного галогена, например бромом, в приемлемом растворителе, например ТФУ или $AcOH$, с образованием соединения формулы (VII), где X представляет собой CH_2 , а R^3 представляет собой H, галоген или CH_3 . В альтернативном варианте осуществления изатинное соединение формулы (VI), где R^3 представляет собой OCH_3 , взаимодействует с гидразингидратом при температуре, например, $80^\circ C$ в приемлемом растворителе, например бутаноле, с последующей обработкой подходящим основанием, например триэтиламино, и нагреванием при температуре, например, $100^\circ C$ с образованием соединения формулы (VII), где X представляет собой CH_2 , а R^3 представляет собой OCH_3 . Соединение формулы (VII) взаимодействует с борилирующим агентом, например бис(пинаколат)дибором, в присутствии палладиевого катализатора, например $Pd(dppf)Cl_2$ и т.п., и приемлемого основания, например ацетата калия, с использованием обычного нагревания при температуре, например, $100^\circ C$ в растворителе, например 1,4-диоксане и т.п., с образованием соединения формулы (VIII), где X и R^3 определены, как указано выше.

Схема 3

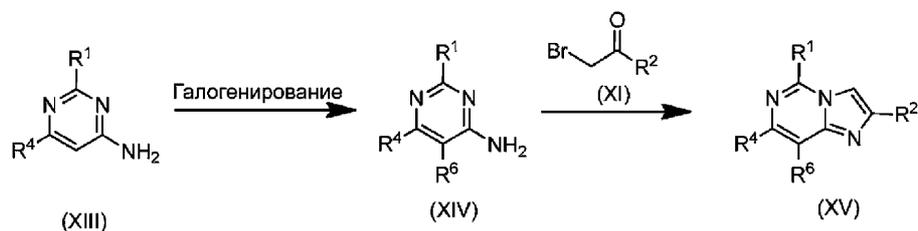


Согласно схеме 3 соединение формулы (XII), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил; R^{4a} представляет собой CF_3 , CH_3 , OCH_3 , Cl или I; а R^6 представляет собой Cl, Br или I, получают из соединения формулы (X), которое доступно в продаже или может быть получено синтетическим путем из соединения формулы (IX), где HAL представляет собой F или Cl; R^1 представляет собой H; R^{4a} представляет собой I или CF_3 ; а R^6 представляет собой Cl. Например, соединения формулы (IX) обрабатывают источником аммония, например гидроксидом аммония и т.п., в приемлемом растворителе, например DMSO, с использованием температур, например, от 105 до $200^\circ C$ с образованием соединения формулы (X).

Соединение формулы (X) конденсируется с бромкетонем формулы (XI), где R^2 представляет собой

CF₃, tBu, фенил или циклопропил, часто в присутствии основания, например K₃PO₄, K₂CO₃ и т.п., в приемлемом растворителе, например EtOH, с обычным или микроволновым нагреванием при температурах, например, от 100 до 180°C с образованием соединения формулы (XII), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₈циклоалкил или фенил; R^{4a} представляет собой CF₃, CH₃, OCH₃, Cl или I; а R⁶ представляет собой Cl, Br или I.

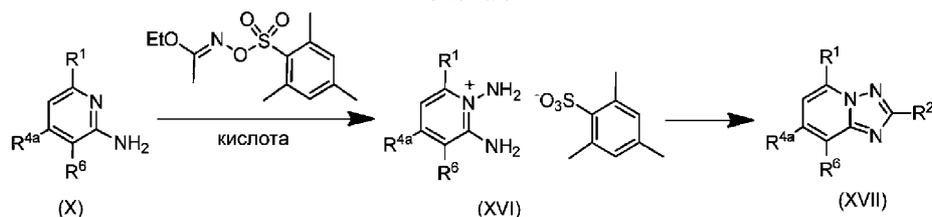
Схема 4



Согласно схеме 4 аминопиримидиновое соединение формулы (XIII), где R¹ представляет собой H или CH₃; а R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил, взаимодействует с источником электрофильного галогена, например бромом, N-бромсукцинимидом и т.п., в приемлемом растворителе, например MeOH, ДМФА и т.п., с использованием температур, например, от к. т. до 70°C, с образованием формулы (XIV), где R⁶ представляет собой Br.

Соединение формулы (XIV) конденсируется с бромкетонем формулы (XI), где R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил, в присутствии дегидратирующего агента, например молекулярных сит, в приемлемом растворителе, например 1,4-диоксане, с использованием нагревания при температуре, например, 90°C, с образованием соединения формулы (XV), где R¹ представляет собой H или CH₃; R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₈циклоалкил; R^{4a} представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил; а R⁶ представляет собой Br.

Схема 5

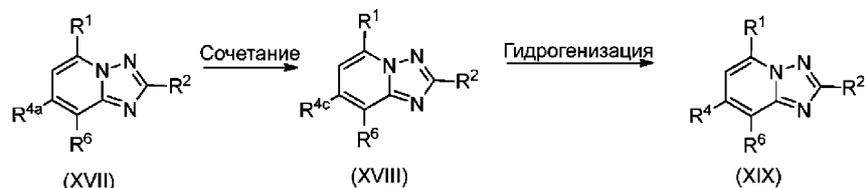


Согласно схеме 5 соединение формулы (X), где R¹ представляет собой H; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкил; а R⁶ представляет собой галоген, растворяется в растворителе, например ДХМ, и взаимодействует с аминирующим реагентом (образованным взаимодействием (E)-N-((метилсульфонил)окси)ацетимида с кислотой, например перхлорной кислотой, ТФУ и т.п.), в растворителе, например в диоксане и воде, при температуре от 0°C, с образованием соединения формулы (XVI), где R¹, R^{4a} и R⁶ определены, как указано выше.

Соединение формулы (XVI), где R¹ представляет собой H; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкил; а R⁶ представляет собой галоген, конденсируется с приемлемым образом замещенным ангидридом, например ангидридом трифторуксусной кислоты и т.п., или приемлемо замещенным сложным эфиром, например метилдифторацетатом, метилметоксиацетатом и т.п., в присутствии основания, например триэтиламина, в приемлемом растворителе, например метаноле, с образованием соединения формулы (XVII), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой CH₂OCH₃ или C₁₋₆галогеналкил; R^{4a} представляет собой галоген, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆алкил; а R⁶ представляет собой галоген.

В альтернативном способе соединение формулы (XVI), где R¹ представляет собой H; R^{4a} представляет собой галоген или C₁₋₆галогеналкил; а R⁶ представляет собой галоген, взаимодействует с алифатическим или карбоциклическим альдегидом формулы R⁷(C=O)H, где R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₈циклоалкил, в присутствии добавки, например Na₂S₂O₅, в приемлемом растворителе, например EtOH, ДМФА и т.п., при температурах, например, от 100 до 130°C, с образованием соединения формулы (XVII), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆алкил или C₃₋₈циклоалкил; R^{4a} представляет собой галоген или C₁₋₆галогеналкил; а R⁶ представляет собой галоген.

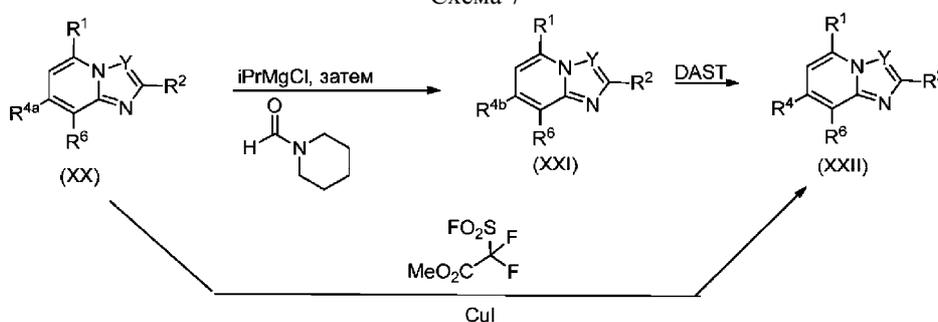
Схема 6



Согласно схеме 6 соединение формулы (XIX), где R^{4c} представляет собой C₁₋₆алкенил или C₃₋₈циклоалкенил, получают из соединения формулы (XVII), где R¹ представляет собой H; R² представляет со-

бой CF_3 ; R^{4a} представляет собой I; а R^6 представляет собой Cl, в реакции перекрестного сочетания в присутствии металла, например реакция сочетания Сузуки. Например, соединение формулы (XVII) взаимодействует с борорганическим реагентом, например винилтрифторборатом калия, циклопентен-1-илбороновой кислотой и т.п., в приемлемом растворителе, например 1,4-диоксане, с использованием микроволнового нагрева при температуре, например, 110°C , с образованием соединения формулы (XVIII), где R^{4c} представляет собой $\text{CH}=\text{CH}_2$ или 1-циклопентенил. Гидрогенизация соединения формулы (XVIII) в условиях, известных специалистам в данной области, например, в атмосфере газообразного водорода, в присутствии подходящего катализатора, например Pd/C и т.п., в приемлемом растворителе, например MeOH и т.п., обеспечивает соединение формулы (XIX), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой CF_3 ; R^{4a} представляет собой этил или циклопентил; а R^6 представляет собой Cl.

Схема 7



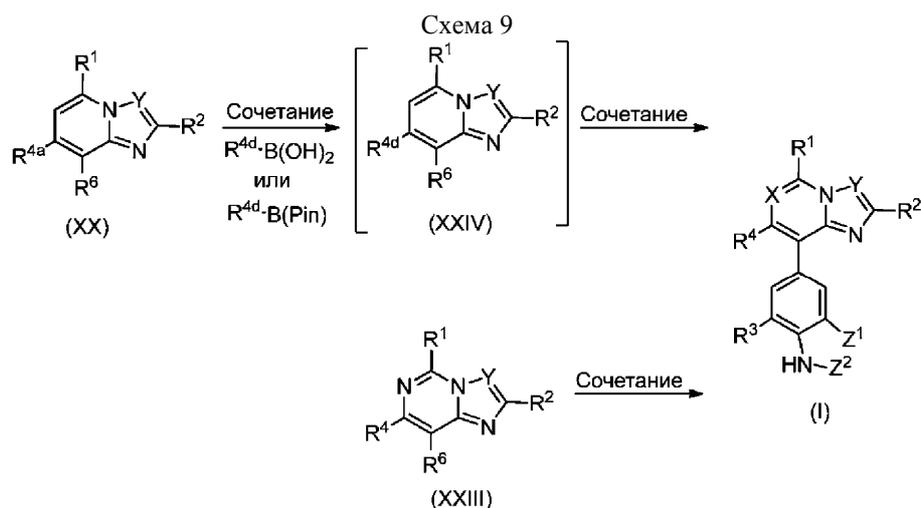
Согласно схеме 7 соединение формулы (XXII), где Y представляет собой N; R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; а R^6 представляет собой Cl, получают из соединения формулы (XX), где Y представляет собой N; R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; R^4 представляет собой I; а R^6 представляет собой Cl. Например, соединение формулы (XX) вступает в реакцию обмена металл-галоген в присутствии сильного основания, например хлорида изопропилмагния, в приемлемом растворителе, например ТГФ и т.п., при температуре, например, 0°C , с последующей обработкой формилирующим реагентом, например N-формилпиперидином, с образованием альдегидного соединения формулы (XXI), R^{4b} представляет собой $(\text{C}=\text{O})\text{H}$. Соединение формулы (XXI) взаимодействует с нуклеофильным фторирующим реагентом, например DAST, в приемлемом растворителе, например ДХМ, с образованием соединения формулы (XXII), где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В альтернативном способе соединение формулы (XXII), где Y представляет собой N или CH; R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{1-6} галогеналкил; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; а R^6 представляет собой Cl, получают из соединения формулы (XX), где Y представляет собой N или CH; R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{1-6} галогеналкил; R^{4a} представляет собой I; а R^6 представляет собой Cl. Соединение формулы (XX) взаимодействует с трифторметилирующим реагентом, например метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетатом, в присутствии добавки, например CuI, в приемлемой системе растворителя, например ДМФА/ДМПУ, с использованием микроволнового нагрева при температуре, например, 130°C , с образованием соединения формулы (XXII), где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

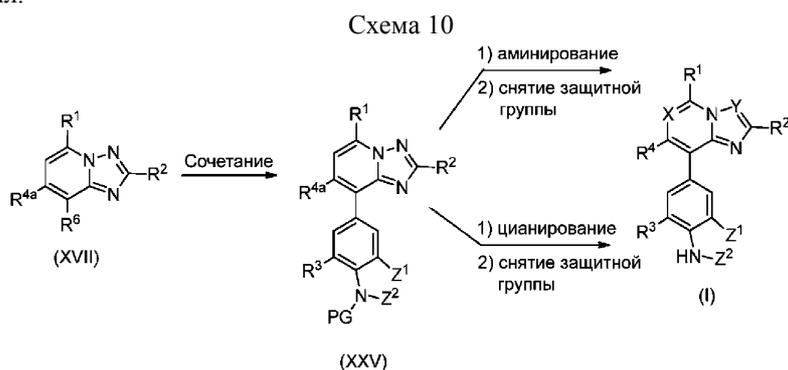
Схема 8



Согласно схеме 8 соединение формулы (XIV), где R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой циклопропил; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; а R^6 представляет собой Br, взаимодействует с источником электрофильного галогена, например N-хлорсукцинимидом, Selectfluor® и т.п., в приемлемом растворителе, например ДХМ, MeCN и т.п., при температуре, например, от к.т. до 40°C , с образованием соединения формулы (XXIII), где Y представляет собой C-Cl или C-F; R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой циклопропил; R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил; а R^6 представляет собой Br.



Согласно схеме 9 соединение формулы (XX), где Y представляет собой N или CH; R¹ представляет собой H; R² представляет собой CH₂OCH₃, C₁₋₅галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил; R^{4a} представляет собой I; а R⁶ представляет собой Cl; реагирует в реакции перекрестного сочетания Сузуки в присутствии металла с приемлемо замещенным доступным в продаже фенольным, алкильным или циклоалкильным борным реагентом формулы R^{4d}-B(OH)₂ или R^{4d}-B(Pin), приемлемым катализатором, например Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ и т.п., основанием, например Na₂CO₃ и т.п., с использованием микроволнового нагрева при температурах, например, от 110 до 190°C, в системе растворителя, например диоксане, воде или их смеси, с образованием соединения формулы (XXIV), которое не выделено. Соединение формулы (XXIV) сразу же в том же реакционном сосуде обрабатывают доступным в продаже или получаемым синтетическим путем сложным эфиром бороновой кислоты формулы (IV) или формулы (VIII), где R³ представляет собой H, F, Cl или CH₃; а -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-, -CF=N- или -S-C(=O)-; проводя реакцию Сузуки с использованием ранее описанных условий, с образованием соединения формулы (I), где Y представляет собой N или CH; R¹ представляет собой H; R² представляет собой CH₂OCH₃, C₁₋₅галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил; R³ представляет собой H, F, Cl или CH₃; R⁴ представляет собой фенол, замещенный F, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил; а -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-, -CF=N- или -S-C(=O)-. Аналогичным образом соединение формулы (XXIII) реагирует в реакции сочетания с доступным в продаже или получаемым синтетическим путем сложным эфиром бороновой кислоты формулы (IV) или формулы (VIII) с образованием соединения формулы (I), где X представляет собой N; Y представляет собой CH; R¹ представляет собой H или CH₃; а R² и R⁴ представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или C₃₋₈циклоалкил.

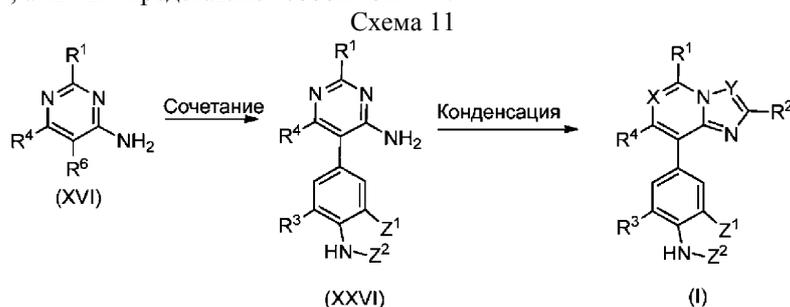


Согласно схеме 10 соединение формулы (XVII), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил; R^{4a} представляет собой Cl; а R⁶ представляет собой I; вступает в реакцию перекрестного сочетания Сузуки в присутствии металла с получаемым синтетическим путем сложным эфиром бороновой кислоты формулы (IV), где R³ представляет собой CH₃; а -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-; в присутствии приемлемого палладиевого катализатора, например Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl, основания, например Na₂CO₃ и т.п., с использованием нагрева при температуре, например, 90°C, в системе растворителя, например диоксане, воде или их смеси, с образованием соединения формулы (XXV), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил; R³ представляет собой CH₃; R^{4a} представляет собой Cl; -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-, а PG обозначает приемлемую защитную группу для азота, например триметилсилилэтоксиметильную группу (SEM).

Соединение формулы (XXV) взаимодействует с азотным нуклеофилом, например азетидином или 3-фторазетидином, в присутствии приемлемого палладиевого катализатора, например BrettPhos-Pd-G3, RuPhos-Pd-G3 и т.п., и приемлемого основания, например NaOtBu, с использованием микроволнового

нагревания при температурах, например, от 130 до 150°C, в системе растворителя, например 1,4-диоксане, толуоле и т.п., с последующим снятием защиты, обеспечиваемой защитной группой SEM при обработке кислотой, например ТФУ, в приемлемом растворителе, например ДХМ, с образованием соединения формулы (I), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил; R³ представляет собой CH₃; R⁴ представляет собой азетидин или 3-фторазетидин; а -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-.

В другом варианте осуществления соединение формулы (XXV) взаимодействует с источником цианида, например Zn(CN)₂, в присутствии палладиевого катализатора, например Pd(PPh₃)₄, с использованием микроволнового нагрева при температуре, например, 130°C, в приемлемом растворителе, например ДМФА, с последующим снятием защиты защитной группы SEM посредством обработки кислотой, например ТФУ, в приемлемом растворителе, например ДХМ, с образованием соединения формулы (I), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил; R³ представляет собой CH₃; R⁴ представляет собой CN; а -Z¹-Z²- представляет собой -CH=N-.



Согласно схеме 11 соединение формулы (XVI), где R¹ представляет собой H; R² представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил; R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкил, C₃₋₈циклоалкил; а R⁶ представляет собой галоген; вступает в реакцию перекрестного сочетания Сузуки в присутствии металла с доступным в продаже или получаемым синтетическим путем сложным эфиром бороновой кислоты формулы (IV) или (VII) с использованием способов, описанных ранее с образованием соединения формулы (XXVI). Соединение формулы (XXVI) конденсируется с бромкетонем формулы (XI), где R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил или C₁₋₆алкил, с использованием условий, которые были описаны ранее, с образованием соединения формулы (I), где X представляет собой N, а Y представляет собой CH. При наличии защитной группы в соединении формулы (IV) или (VII) добавляют конечную стадию снятия защиты с использованием условий, известных специалистам в данной области, с образованием 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, CH₃ОН, хлороформ или изопропанол, обеспечивает соответствующую солевую форму. В альтернативном варианте осуществления соли трифторуксусной или муравьиной кислоты получают в результате очистки соединений в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ. Кристаллические формы фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) можно получать 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 хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде 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 получать в виде отдельных форм, например отдельных энантиомеров, путем формоспецифического синтеза или путем разделения. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, в альтернативном варианте осуществления можно получать 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 в случае необходимости отдельные изомеры можно получать традиционными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

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

Примеры

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соот-

ветствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при 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", их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением. Реакции в условиях микроволнового излучения проводили в инициаторе Biotage или приборе СЕМ (микроволновый реактор) Discover.

В случае реакций, проведенных в условиях непрерывного потока, термин "протекающий через миксер LTF-VS" означает применение шприцевого насоса Chemux 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 (КФХ) выполняли на силикагеле (SiO_2) с использованием предварительно заправленных картриджей.

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

системы 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, впоследствии выдерживали 99% ACN в течение 5 мин при скорости потока 40 или 80 мл/мин; или

системы 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, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 3 мин; скорость потока 80 мл/мин; или

системы 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% АЦН в течение 14 мин, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 10 мин со скоростью потока 80 мл/мин; или

системы 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, впоследствии выдерживали при 99% ACN в течение 2 мин, скорость потока 80 мл/мин.

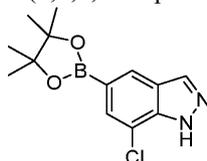
Подготовительную сверхкритическую высокоэффективную флюидную хроматографию (СФХ) выполняли либо на подготовительной системе для СФХ Jasco на системе APS 1010 от Berger instruments, либо на системе SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, г. Авиньон, Франция). Разделение проводили при 100-150 бар со скоростью 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) получали на спектрометрах Bruker модели DRX. Для мультиплетности используют 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, используемого для построения ЯМР-спектра, и концентрации соединения в растворе.

Химические названия составляли с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., г. Кембридж, штат Массачусетс, США) 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)-1H-индазол

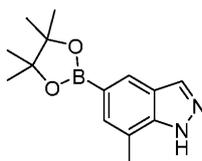


К раствору 5-бром-7-хлор-1H-индазола (1 г, 4,3 ммоль) в диоксане (15,0 мл) добавляли ацетат калия (850 мг, 8,6 ммоль), бис(пинаколат)дибор (1,3 г, 5,2 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (316 мг, 0,43 ммоль). Раствор дегазировали азотом и впоследствии нагревали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), концентрировали и растирали неочищенный продукт с ДХМ с образованием указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (916 мг, 76%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BClN}_2\text{O}_2$, 278,5; полученное m/z 279,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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)-1H-индазол

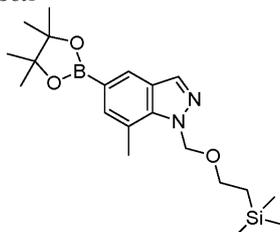


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, с применением 5-бром-7-метил-1H-индазола.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{19}BN_2O_2$, 258,1; полученное m/z 259,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 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)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол



Стадия А: 5-бром-7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол.

К охлажденному (0°C) раствору 5-бром-7-метил-1H-индазола (1 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) порциями добавляли гидрид натрия (284 мг, 60 мас.% в минеральном масле, 7,1 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 20 мин при такой же температуре и впоследствии по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,84 мл, 4,7 ммоль) в течение 10 мин. Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Неочищенную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Очистка (КФХ; SiO_2 ; 0-50% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (755 мг, 47%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{21}BrN_2OSi$, 341,3; полученное m/z 343,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,19 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 5,93 (с, 2H), 3,68-3,58 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 0,91 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 0,00 (с, 9H).

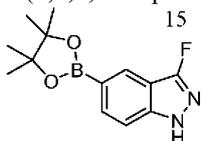
Стадия В: 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1 с применением 5-бром-7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазола после стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{33}BN_2O_3Si$, 388,4; полученное m/z 389,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,13 (с, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,43 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 3,48 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,31 (с, 12H), 0,78 (дд, $J=8,4, 7,4$ Гц, 2H), -0,13 (с, 9H).

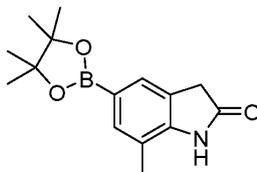
Промежуточное соединение 4: 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом с использованием 5-бром-3-фтор-1H-индазола.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{16}BFN_2O_2$, 262,1; полученное m/z 263,1 $[M+H]^+$.

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

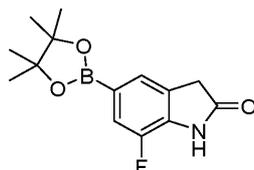


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, с применением 5-бром-7-метилиндолин-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}ClF_2NO_2$, 273,1; полученное m/z 275,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 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 6: 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

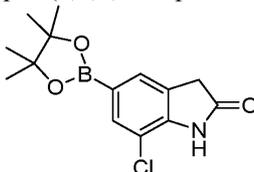


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, с использованием 5-бром-7-фториндолин-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}BFNO_3$, 277,1; полученное m/z 278,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,02 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 3,57-3,56 (м, 2H), 1,28 (с, 12H).

Промежуточное соединение 7: 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 под вакуумом, а остаток разбавляли и последовательно выпаривали с ДХМ (25 мл) и EtOAc (25 мл). Неочищенный продукт растирали с EtOH с образованием указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (861 мг, выход 58%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_7BrClNO$, 244,9; полученное m/z 246,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) 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.

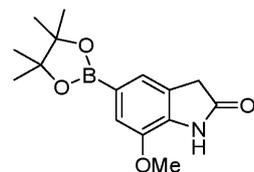
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, замещая 5-бром-7-хлориндолин-2-он 5-бром-7-хлор-1H-индазолом.

Неочищенный продукт растирали с ДХМ с образованием указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,6 г, выход 65%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_{17}BClNO_3$, 293,1; полученное m/z 294,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 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 8: 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 г, 5,6 ммоль) в AcOH (5,6 мл) добавляли бром (0,35 мл, 6,7 ммоль) при 0°C. Смесь продолжали перемешивать при температуре окружающей среды в течение 2 ч и впоследствии выливали на лед и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь фильтровали и твердый остаток промывали H_2O с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (1,3 г, 92%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_8BrNO_3$, 256,0; полученное m/z 257,6 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 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 (673 мг, 2,6 ммоль) в н-бутаноле (8 мл) добавляли гидразингидрат (153 мкл, 3,1 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Температуру поддерживали при 80°C и добавляли TEA (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 охлаждали до к.т. и концентрировали смесь под вакуумом. Неочищенный остаток суспендировали в гексанах и полученную смесь фильтровали. Твердые вещества промывали гексанами с получением указанного в заголовке соединения (297 мг, 46%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_8BrNO_2$, 242,0; полученное m/z 243,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 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).

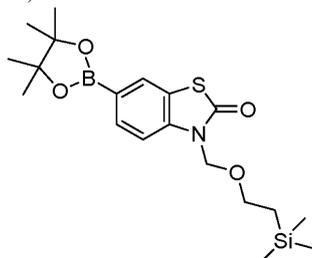
Стадия С: 7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 1, с использованием 5-бром-7-метоксииндолин-2-она. Неочищенный продукт растирали с EtOAc с образованием указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (74%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{20}BNO_4$, 289,1; полученное m/z 290,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- 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).

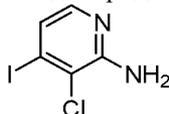
Промежуточное соединение 9: 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 3, с использованием 6-бромбензо[d]тиазол-2(3H)-она на стадии А.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 0,04-0,13 (м, 9H), 3,64 (дд, $J=8,4, 7,5$ Гц, 2H), 1,38 (с, 12H), 0,97-0,89 (м, 2H).

Промежуточное соединение 10: 3-хлор-4-иодопиридин-2-амин

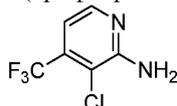


В герметичную пробирку высокого давления с 3-хлор-2-фтор-4-иодопиридином (3,15 г, 12,25 ммоль) добавляли NH_3 (5,0 мл, 28% в H_2O), а затем DMSO (5 мл). Пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали до 105°C в течение 3 ч, после чего реакционной смеси давали остыть до к.т. Полученные твердые вещества фильтровали, промывали H_2O ($\times 3$), а затем сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветных чешуек (3,09 г). Полученный фильтрат экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические экстракты промывали раствором 5% LiCl ($\times 2$), соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением дополнительного указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (220 мг).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_5H_4ClN_2I$, 253,9; полученное m/z 254,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,00 (уш. с, 2H).

Промежуточное соединение 11: 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

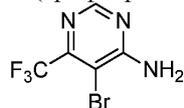


В бомбу Парра помещали 2,3-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (5 г, 23 ммоль) и NH_3 (200 мл, 28% в H_2O). Аппарат герметизировали и нагревали при 200°C в течение 12,5 ч. Реакционной смеси давали остыть до к.т. Полученные твердые вещества фильтровали, промывали H_2O , а затем сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (3,77 г). Полученный фильтрат экстрагировали с использованием Et $_2$ O ($\times 3$). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением дополнительного указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (625 мг).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_3ClF_3N_2I$, 196,0; полученное m/z 197,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H).

Промежуточное соединение 12: 5-бром-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин



Способ А.

К охлажденному (0°C) раствору 6-(трифторметил)пиримидин-4-амин (2,0 г, 12,3 ммоль) в MeOH (100,0 мл) по каплям добавляли бром (1,3 мл, 24,5 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакцию останавливали добавлением H_2O и концентрировали под вакуумом с образованием неочищенной соли HBr (3,57 г). Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке XBridge C18 (5 мкм, 100 \times 4,6 мм), подвижная фаза 10-100% ACN в 20 mM NH_4OH с получением

указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (2,4 г, 80%).

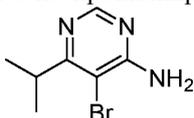
МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_3BrF_3N_3$, 241,9; полученное m/z 243,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,52 (с, 1H).

Способ В.

К раствору 6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (1,0 г, 6,2 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (1,2 г, 6,8 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли H_2O и экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором; сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали в ДХМ с образованием указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,38 г, 93%).

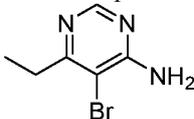
Промежуточное соединение 13: 5-бром-6-изопропилпиримидин-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 12 (способ А), с использованием 6-изопропилпиримидин-4-амина.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_{10}BrN_3$, 216,0; полученное m/z 217,9 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 14: 5-бром-6-этилпиримидин-4-амин

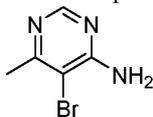


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 12 (способ В), с использованием 6-этилпиримидин-4-амина.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_6H_8BrN_3$, 202,0; полученное m/z 204,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,08 (с, 2H), 2,70 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15: 5-бром-6-метилпиримидин-4-амин

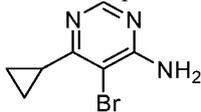


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 12 (способ В), с использованием 6-метилпиримидин-4-амина.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_5H_6BrN_3$, 188,0; полученное m/z 189,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18 (с, 1H), 7,08 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

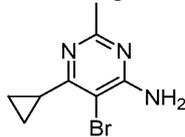
Промежуточное соединение 16: 5-бром-6-циклопропилпиримидин-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 12 (способ В), с использованием 6-циклопропилпиримидин-4-амина.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_8BrN_3$, 214,0; полученное m/z 216,0 $[M+H]^+$.

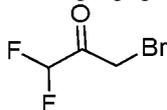
Промежуточное соединение 11: 5-бром-6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 12 (способ В), с использованием 6-циклопропил-2-метилпиримидин-4-амина.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_{10}BrN_3$, 228,0; полученное m/z 229,0 $[M+H]^+$.

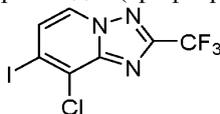
Промежуточное соединение 18: 3-бром-1,1-дифторпропан-2-он



К охлажденной (-78°C) смеси этил-2,2-дифторацетата (1,6 мл, 15,2 ммоль) и дибромметана (2,1 мл, 30,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям метиллитий (1,6М в диэтиловом эфире, 19,0 мл, 30,4 ммоль) в течение 10-минутного периода времени. Перемешивание продолжали при -78°C в течение 45 мин. Реакцию останавливали добавлением AcOH (3,5 мл, 61 ммоль) и смесь медленно нагревали до 0°C.

Реакционную смесь разбавляли H_2O , экстрагировали с использованием Et_2O ($\times 2$) и сушили объединенные органические экстракты (Na_2SO_4). Неочищенный продукт концентрировали под пониженным давлением с использованием роторного испарителя с образованием указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,32 г).

Промежуточное соединение 19: 8-хлор-7-йод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: о-(мезитилсульфонил)гидроксиламин.

К раствору этил-о-мезитилсульфонилцетогидроксамата (1,68 г, 5,88 ммоль) в 1,4-диоксане (9,7 мл) при $0^\circ C$ по каплям через шприц добавляли 70% водный раствор перхлорной кислоты (8,4 мл, 98,7 ммоль). Смесь выдерживали при $0^\circ C$ в течение 10 мин и впоследствии добавляли холодную H_2O (40 мл). Большую часть растворителя впоследствии удаляли посредством фильтрования под вакуумом (без фильтрования до полного осушения; известно, что в сухом состоянии промежуточное соединение может быть взрывоопасным). Влажное твердое вещество впоследствии растворяли в ДХМ (17 мл), водный слой отделяли, а оставшийся органический слой сушили (Na_2SO_4) и фильтровали.

Стадия В: 1,2-диамин-3-хлор-4-йодпиридин-1-иум-2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Фильтрат после стадии А (о-(мезитилсульфонил)гидроксиламин) впоследствии добавляли к холодному ($0^\circ C$) раствору 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (промежуточное соединение 10, 1,00 г, 3,93 ммоль) в ДХМ (34 мл) и смеси позволяли прогреться до к.т. и перемешивали ее до указания результатов ЖХМС на полное превращение. Добавляли Et_2O (150 мл) и осадок отделяли посредством вакуумного фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,75 г, выход 95%).

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,72 (ус, 2H), 7,80 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,76-6,70 (м, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,17 (с, 3H).

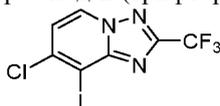
Стадия С: 8-хлор-7-йод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К суспензии 1,2-диамино-3-хлор-4-йодпиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (2 г, 4,26 ммоль) в $MeOH$ (16,5 мл) при $0^\circ C$ добавляли Et_3N (1,78 мл, 12,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям через шприц трифторуксусного ангидрида (0,90 мл, 6,51 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при $0^\circ C$ в течение 10 мин, впоследствии позволяли прогреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали (КФХ, SiO_2 , 0-100% $EtOAc$ /гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,26 г, выход 85%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_2ClF_3IN_3$, 346,9; полученное m/z 347,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 20: 7-хлор-8-йод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

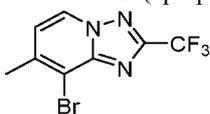


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием 4-хлор-3-йодпиридин-2-амина на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_2ClF_3IN_3$, 346,9; полученное m/z 347,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,11 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 21: 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

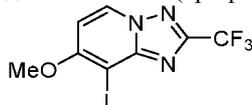


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием 3-бром-4-метилпиридин-2-амина на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_5BrF_3N_3$, 279,0; полученное m/z 280,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,56 (с, 3H).

Промежуточное соединение 22: 8-йод-7-метоксид-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

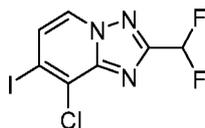


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием 3-йод-4-метокси-2-пиридин-2-амина на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_5F_3IN_3O$, 342,9; полученное m/z 344,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,09 (с, 3H).

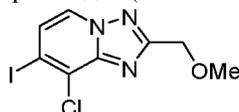
Промежуточное соединение 23: 8-хлор-2-(дифторметил)-7-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием метилдифторацетата на стадии С.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_3ClF_2IN_3$, 328,9; полученное m/z 330,0 $[M+H]^+$.

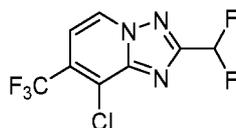
Промежуточное соединение 24: 8-хлор-7-иод-2-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием метилметоксиацетата на стадии С.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_7ClIN_3O$, 322,9; полученное m/z 324,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 25: 8-хлор-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

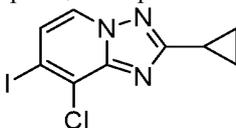


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (промежуточное соединение 11) на стадии В и метилдифторацетата на стадии С.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_3ClF_5N_3$, 271,0; полученное m/z 272,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70-8,66 (м, 1H), 7,43 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=55$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 26: 8-хлор-2-циклопропил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

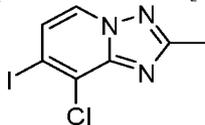


К раствору 1,2-диамин-3-хлор-4-иодпиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 19, продукт стадии В, 0,3 г, 0,179 ммоль) и циклопропанкарбоксальдегида (0,18 мл, 2,40 ммоль) в ДМФА (3,1 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли $Na_2S_2O_5$ (258 мг, 1,36 ммоль). Флакон закрывали крышкой и герметизировали и перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли EtOAc и промывали H_2O . Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 2$), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором ($\times 3$), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали (КФХ, SiO_2 , 0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (97,2 мг, выход 48%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_7ClIN_3$, 318,9; полученное m/z 320,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,19-1,15 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H).

Промежуточное соединение 21: 8-хлор-7-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

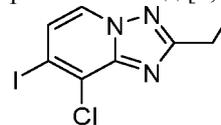


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 26, с использованием ацетальдегида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_7H_5ClIN_3$, 293,5; полученное m/z 294,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).

Промежуточное соединение 28: 8-хлор-2-этил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

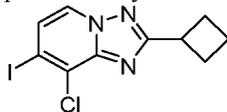


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 26, с использованием пропиональдегида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_7ClIN_3$, 307,5; полученное m/z 308,0 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,86 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H).

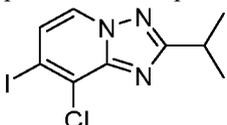
Промежуточное соединение 29: 8-хлор-2-циклобутил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 26, с использованием циклобутанкарбоксальдегида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClIN}_3$, 333,0; полученное m/z 334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 30: 8-хлор-7-иод-2-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

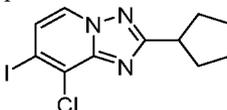


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 26, с использованием изомасляного альдегида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClIN}_3$, 321,5; полученное m/z 322,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,24-3,12 (м, 1H), 1,35 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 31: 8-хлор-2-циклопентил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

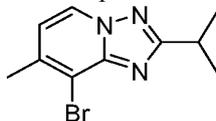


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 26, с использованием циклопентанкарбоксальдегида.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3$, 347,0; полученное m/z 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,24-3,12 (м, 1H), 1,35 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 32: 8-бром-2-изопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: 1,2-диамин-3-бром-4-метилпиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 19, стадия В, с использованием 3-бром-4-метилпиридин-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (с, 3H), 8,05 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,93-6,89 (м, 3H), 6,78-6,69 (м, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,42 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

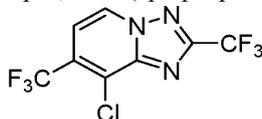
Стадия В: 8-бром-2-изопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору изомасляного альдегида (21,3 мкл, 0,23 ммоль) в EtOH (0,78 мл) добавляли раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (25,1 мг, 0,13 ммоль) в H_2O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и впоследствии добавляли дополнительное количество EtOH (0,5 мл). Смесь выдерживали в морозильнике при -20°C в течение нескольких часов. Осадок отделяли посредством вакуумного фильтрования и сразу же добавляли к раствору 1,2-диамин-3-бром-4-метилпиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (25,0 мг, 0,062 ммоль) в ДМФА (0,3 мл). Смесь нагревали при 130°C в герметичном флаконе для микроволновой обработки в течение 4 ч. После остывания до к.т. реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H_2O . Водную фазу дважды экстрагировали с использованием EtOAc, а объединенные органические фазы промывали солевым раствором ($\times 3$), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали (КФХ, SiO_2 , 0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,3 мг, выход 72%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$, 253,0; полученное m/z 254,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,35-3,23 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 33: 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



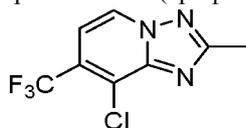
Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-

[1,2,4]триазол[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 19, 300 мг, 0,863 ммоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,28 мл, 2,16 ммоль), CuI (411 мг, 2,16 ммоль), DMPU (0,59 мл, 4,89 ммоль) и ДМФА (5,4 мл). Флакон впоследствии вакуумировали и заполняли N₂ (×3), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через слой Celite®, элюируя ее с помощью MeOH. После концентрирования фильтрата остаток повторно растворяли в смеси EtOAc и H₂O. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и впоследствии объединенные водные фазы экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (×3), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали (КФХ, SiO₂, 0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (171 мг, выход 68%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₂ClF₃N₃, 289,0; полученное m/z 290,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38-9,31 (м, 1H), 7,80 (д, J=7,3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 34: 8-хлор-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

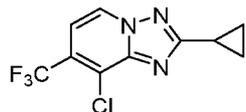


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 33, с использованием 8-хлор-7-иод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 27).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₂ClF₃N₃, 235,5; полученное m/z 236,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (д, 1H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H).

Промежуточное соединение 35: 8-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

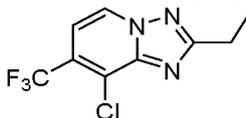


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 33, с использованием 8-хлор-2-циклопропил-7-иодо-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 26).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₇ClF₃N₃, 261,0; полученное m/z 262,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (дд, J=7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,28-2,22 (м, 1H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,07-0,98 (м, 2H).

Промежуточное соединение 36: 8-хлор-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

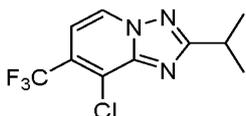


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 33, с использованием 8-хлор-2-этил-7-иодо-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 28).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇ClF₃N₃, 249,6; полученное m/z 250,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,1, 1,2 Гц, 1H), 2,93 (кд, J=7,5, 1,2 Гц, 2H), 1,35 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 31: 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

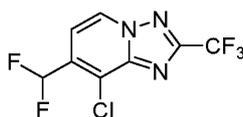


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 33, с использованием 8-хлор-7-иод-2-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 30).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₉ClF₃N₃, 263,6; полученное m/z 264,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,25 (дт, J=13,8, 6,9 Гц, 1H), 1,45-1,31 (м, 6H).

Промежуточное соединение 38: 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: 8-хлор-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбальдегид.

К раствору 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19, 300 мг, 0,863 ммоль) в ТГФ (2,9 мл) при 0°C по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (2,0М в ТГФ; 0,52 мл, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и впоследствии добавляли N-формилпиперидин (0,12 мл, 1,04 ммоль). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь впоследствии переносили в перемешиваемый раствор AcOH (1 мл), после чего разбавляли EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (×2), а объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (×3) и солевым раствором. После сушки над Na₂SO₄, фильтрования и концентрирования под вакуумом остаток очищали (КФХ, SiO₂, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 47%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,61 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,67-8,62 (м, 1H), 7,70 (д, J=7,0 Гц, 1H).

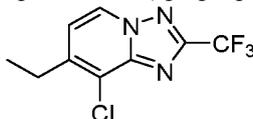
Стадия В: 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 8-хлор-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбальдегида (171 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (10,9 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям через шприц добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,22 мл, 1,64 ммоль). Смеси позволяли прогреться до к.т. и перемешивали в течение ночи перед выливанием на лед (приблизительно 25 мл). Впоследствии добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл), смесь интенсивно перемешивали в течение 5 мин и добавляли EtOAc (30 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (×2), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали (КФХ, SiO₂, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (117 мг, выход 87%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₃ClF₅N₃, 271,0; полученное m/z 272,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71-8,66 (м, 1H), 7,48 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,12 (т, J=54, 0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 39: 8-хлор-7-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: 8-хлор-2-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 19, 60 мг, 0,173 ммоль), винилтрифторборат калия (24,3 мг, 0,181 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 5 мол.%), насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (0,59 мл) и 1,4-диоксан (2,4 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N₂ (×3), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и H₂O и экстрагировали водный слой с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. После концентрирования под вакуумом остаток сразу же использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₃ClF₅N₃, 247,0; полученное m/z 248,1 [M+H]⁺.

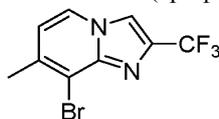
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,52-8,46 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 6,04 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,77 (д, J=11,1 Гц, 1H).

Стадия В: 8-хлор-7-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 8-хлор-2-(трифторметил)-7-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (42,8 мг, 0,173 ммоль) в MeOH (1,71 мл) добавляли 10% палладия на углеродном носителе (8,6 мг, 5 мол.%). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи, впоследствии фильтровали через слой Celite®. Затем фильтрат концентрировали, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇ClF₅N₃, 249,0; полученное m/z 250,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 40: 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



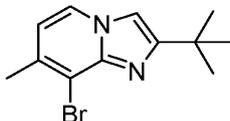
Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (2,5 мл) добавляли 3-бром-4-метилпиридин-2-амин (250 мг, 1,34 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (0,28 мл, 2,7 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли

H₂O и экстрагировали с использованием ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-25% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (240 мг, выход 64%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₆BrF₃N₂, 278,0; полученное m/z 279,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H).

Промежуточное соединение 41: 8-бром-2-(трет-бутил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин

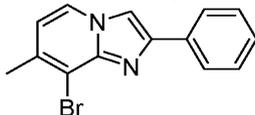


Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (3 мл) добавляли 3-бром-4-метилпиридин-2-амин (100 мг, 0,54 ммоль), 1-бром-3,3-диметилбутан-2-он (0,16 мл, 1,18 ммоль) и фосфат калия (340 мг, 1,60 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-30% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (105 мг, выход 74%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₂H₁₅BrN₂, 266,0; полученное m/z 67,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,56 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Промежуточное соединение 42: 8-бром-7-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин

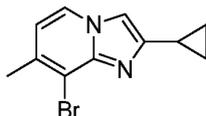


Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (2 мл) добавляли 3-бром-4-метилпиридин-2-амин (100 мг, 0,54 ммоль) и 2-бром-1-фенилэтан-1-он (213 мг, 1,07 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение 60 мин. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-25% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (94 мг, выход 61%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₄H₁₁BrN₂, 286,0; полученное m/z 287,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,99-7,95 (м, 2H), 7,93 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,61 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

Промежуточное соединение 43: 8-бром-2-циклопропил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин

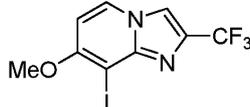


Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (3,0 мл) добавляли 3-бром-4-метилпиридин-2-амин (100 мг, 0,535 ммоль) и 2-бром-1-циклопропилэтан-1-он (115 мкл, 1,176 ммоль) и фосфат калия (340 мг, 1,60 ммоль). Флакон закрывали крышкой и впоследствии нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение 60 мин. После охлаждения до к.т. добавляли дополнительные количества 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она (120 мкл, 1,23 ммоль) и фосфата калия (340 мг, 1,60 ммоль). Флакон закрывали крышкой и реакцию смесь нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение дополнительных 60 мин. После охлаждения до к.т. реакцию смесь разбавляли H₂O и экстрагировали с использованием EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-20% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого/желтого твердого вещества (36 мг, выход 27%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₁H₁₁BrN₂, 250,0; полученное m/z 251,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,57 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,00-0,94 (м, 2H), 0,85-0,80 (м, 2H).

Промежуточное соединение 44: 8-йод-7-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



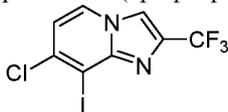
Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (1,0 мл) добавляли 3-йод-4-метоксипиридин-2-амин (100 мг, 0,4 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (83 мкл, 2,7 ммоль). Флакон закрывали

крышкой и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, впоследствии нагревали при 50°C в течение 18 ч, а затем при 100°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с использованием ДХМ (×3). Объединенные органические экстракты концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-40% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (81 мг, выход 59%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₆IF₃N₂O, 341,9; полученное m/z 343,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 6,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H).

Промежуточное соединение 45: 7-хлор-8-иод-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

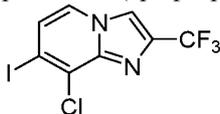


Во флакон для микроволновой обработки с EtOH (2,0 мл) добавляли 4-хлор-3-иодпиридин-2-амин (150 мг, 0,59 ммоль) и 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (122 мкл, 1,18 ммоль). Флакон закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем нагревали при 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (×3). Объединенные органические экстракты концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-30% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (190 мг, выход 93%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₃ClF₃IN₂, 345,9; полученное m/z 346,9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-7,98 (м, 2H), 6,97 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 46: 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

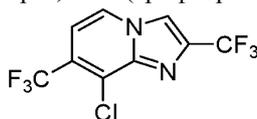


Во флакон для микроволновой обработки добавляли промежуточное соединение 10 (3-хлор-4-иодпиридин-2-амин) (144 мг, 0,57 ммоль), 3-бром-1,1,1-трифторацетон (0,12 мл, 1,13 ммоль), K₂CO₃ (78,2 мг, 0,57 ммоль) и EtOH (1,14 мл). Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ¹⁸C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, выход 37%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₃ClF₃IN₂, 345,9; полученное m/z 346,8 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,2 Гц, 1H).

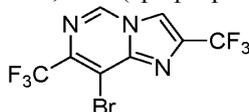
Промежуточное соединение 47: 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин (промежуточное соединение 46, 30 мг, 86,6 мкмоль), метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (27,6 мкл, 0,216 ммоль), CuI (41,2 мг, 0,216 ммоль), DMPU (59,3 мкл, 0,49 ммоль) и ДМФА (0,6 мл). Флакон впоследствии вакуумировали и заполняли N₂ (×3), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через слой Celite®, элюируя ее с помощью EtOAc. После концентрирования фильтрата остаток повторно растворяли в смеси EtOAc и H₂O. Органическую фазу промывали 1N HCl и впоследствии объединенные водные фазы экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем соевым раствором (×3), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а остаток использовали без дополнительной очистки.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₃ClF₆N₂, 288,0; полученное m/z 288,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48: 8-бром-2,1-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

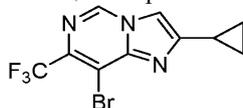


К раствору 5-бром-6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (промежуточное соединение 12, 150 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (0,45 мл) добавляли молекулярные сита 4 Å с последующим добавлением 3-

бром-1,1,1-трифторпропан-2-она (0,45 мл, 4,3 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором; сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-50% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (143 мг, выход 69%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₇BrF₃N₃, 334,0; полученное m/z 335,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 49: 8-бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

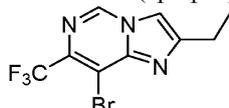


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₇BrF₃N₃, 306,0; полученное m/z 308,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,94-0,87 (м, 2H).

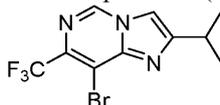
Промежуточное соединение 50: 8-бром-2-этил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 1-бромбутан-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇BrF₃N₃, 294,0; полученное m/z 296,0 [M+H]⁺.

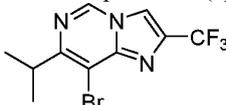
Промежуточное соединение 51: 8-бром-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 1-бром-3-метилбутан-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₉BrF₃N₃, 308,1; полученное m/z 309,9 [M+H]⁺.

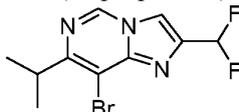
Промежуточное соединение 52: 8-бром-7-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-изопропилпиримидин-4-амина (промежуточное соединение 13).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₉BrF₃N₃, 308,1; полученное m/z 309,0 [M+H]⁺.

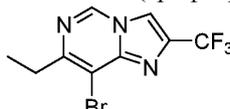
Промежуточное соединение 53: 8-бром-2-(дифторметил)-7-изопропилимидазо[1,2-с]пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-изопропилпиримидин-4-амина (промежуточное соединение 13) и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 15 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₀H₁₀BrF₃N₃, 290,1; полученное m/z 291,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 54: 8-бром-7-этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

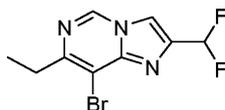


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-этилпиримидин-4-амина (промежуточное соединение 14).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₇BrF₃N₃, 294,0; полученное m/z 296,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 8,67 (к, J=1,2 Гц, 1H), 2,92 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,29-1,19 (м, 3H).

Промежуточное соединение 55: 8-бром-2-(дифторметил)-7-этилимидазо[1,2-с]пиримидин

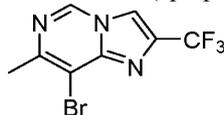


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-этилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 14) и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_9BrF_2N_3$, 276,0; полученное m/z 277,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,37 (с, 1H), 8,43-8,30 (м, 1H), 7,37-7,00 (м, 1H), 2,91 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,24 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 56: 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пириимидин

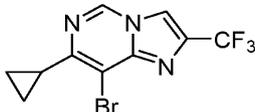


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-метилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 15).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_7BrF_3N_3$, 280,0; полученное m/z 282,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,34 (с, 1H), 8,67 (к, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H).

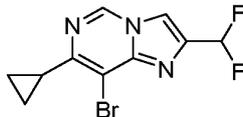
Промежуточное соединение 57: 8-бром-7-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пириимидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-циклопропилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 16).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_7BrF_3N_3$, 306,0; полученное m/z 308,0 $[M+H]^+$.

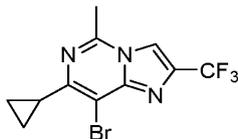
Промежуточное соединение 58: 8-бром-7-циклопропил-2-(дифторметил)имидазо[1,2-с]пириимидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-циклопропилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 16) и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8BrF_2N_3$, 288,0; полученное m/z 290,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 59: 8-бром-7-циклопропил-5-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пириимидин

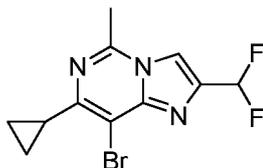


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-циклопропил-2-метилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 17).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_9BrF_3N_3$, 320,1; полученное m/z 322,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,69 (к, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 1,12-1,02 (м, 4H).

Промежуточное соединение 60: 8-бром-7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метилимидазо[1,2-с]пириимидин



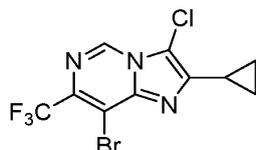
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 5-бром-6-циклопропил-2-метилпириимидин-4-амина (промежуточное соединение 17) и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{10}BrF_2N_3$, 302,1; полученное m/z 304,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,34 (дд, $J=2,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,35-6,98 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,49-2,43

(м, 1H), 1,10-1,01 (м, 4H).

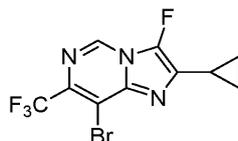
Промежуточное соединение 61: 8-бром-3-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



К раствору 8-бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 49, 113 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (198 мг, 1,5 ммоль) и нагревали смесь до 40°C в течение 20 ч. После охлаждения до к.т. неочищенную реакционную смесь переносили на колонку с силикагелем и очищали флэш-хроматографией (0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (88 мг, выход 70%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_6BrClF_3N_3$, 340,5; полученное m/z 341,8 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 62: 8-бром-2-циклопропил-3-фтор-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

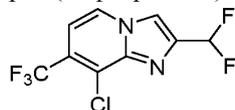


К раствору 8-бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 49, 63 мг, 0,23 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли Selectfluor® (80 мг, 0,23 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь концентрировали досуха, разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ (×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Неочищенную реакционную смесь очищали (КФХ, SiO_2 ; 0-50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30,5 мг, выход 46%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_6BrClF_4N_3$, 324,0; полученное m/z 326,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,12-1,05 (м, 2H), 1,00-0,95 (м, 2H).

Промежуточное соединение 63: 8-хлор-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

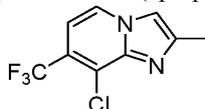


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_4ClF_5N_2$, 270,0; полученное m/z 271,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80-8,75 (м, 1H), 8,59-8,54 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,26 (т, J=54,4 Гц, 1H).

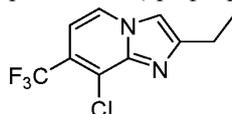
Промежуточное соединение 64: 8-хлор-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и 1-бромпропан-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_6ClF_3N_2$, 234,0; полученное m/z 235,0 $[M+H]^+$.

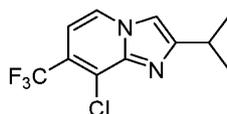
Промежуточное соединение 65: 8-хлор-2-этил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и 1-бромбутан-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_8ClF_3N_2$, 248,0; полученное m/z 249,1 $[M+H]^+$.

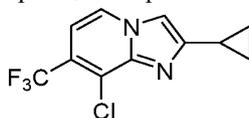
Промежуточное соединение 66: 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и 1-бром-3-метилбутан-2-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{10}ClF_3N_2$, 262,1; полученное m/z 263,1 $[M+H]^+$.

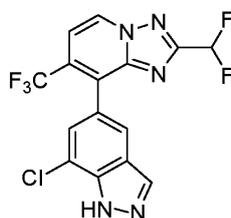
Промежуточное соединение 67: 8-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для промежуточного соединения 48, с использованием 3-хлор-4-(трифторметил)пиридин-2-амина и 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_8ClF_3N_2$, 260,0; полученное m/z 261,1 $[M+H]^+$.

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

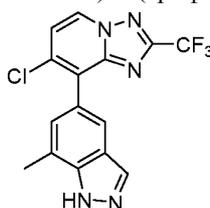


Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 25, 29 мг, 0,107 ммоль), 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение 1, 35,7 мг, 0,128 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (10 мол.%), насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (0,37 мл) и 1,4-диоксан (1,5 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N_2 ($\times 3$), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при температуре $90^\circ C$ в течение 17 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь впоследствии разбавляли $EtOAc$ и промывали H_2O . Водный слой экстрагировали с использованием $EtOAc$ ($\times 2$), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. После концентрирования под вакуумом остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO_2 ; 0-50% $EtOAc$ /гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30,7 мг, выход 74%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; полученное m/z 388,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,85 (с, 1H), 9,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,31 (т, $J=52,7$ Гц, 1H).

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

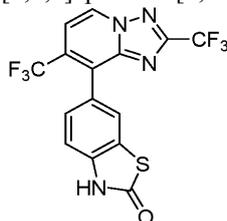


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-хлор-8-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 20) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2) и $Pd(PPh_3)_4$ в микроволновом реакторе при $110^\circ C$ в течение 45 мин.

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

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,39 (с, 1H), 9,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 2,59 (с, 3H).

Пример 3. 6-(2,7-бис(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



Стадия А: 6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 33) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она (промежуточное соединение 9) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{20}F_6N_4O_2SSi$, 534,1; полученное m/z 535,1 $[M+H]^+$.

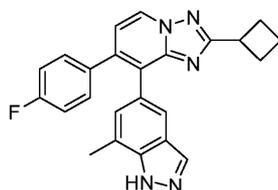
Стадия В: 6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он.

К раствору 6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он (36,9 мг, 69,1 мкмоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФУ (0,56 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Растворитель впоследствии удаляли под вакуумом, а остаток растворяли в 2М растворе NH_3 в MeOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, растворитель удаляли под вакуумом, а остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (14,5 мг, выход 52%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_6F_6N_4OS$, 404,0; полученное m/z 405,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,17 (с, 1H), 9,36 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Пример 4. 2-Циклобутил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: 8-хлор-2-циклобутил-7-(4-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-2-циклобутил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточное соединение 29, 36 мг, 0,108 ммоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (15,9 мг, 0,113 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (6,3 мг, 5 мол.%), насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (0,37 мл) и 1,4-диоксан (1,5 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N_2 ($\times 3$), впоследствии закрывали крышкой и герметизировали. Смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при температуре 110°C в течение 45 мин.

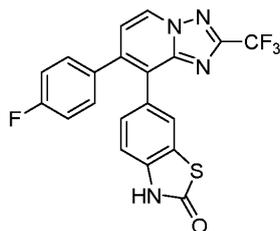
Стадия В: 2-циклобутил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

В тот же флакон, что и на стадии А, при к.т. добавляли 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение 2, 41,8 мг, 0,162 ммоль) и предкатализатор XPhos- Pd -G2 (7,6 мг, 9 мол.%) и свободное пространство продували N_2 . Флакон закрывали крышкой и перемешивали в микроволновом реакторе при температуре 150°C в течение 45 мин. После охлаждения до к.т. смесь впоследствии разбавляли EtOAc и промывали H_2O . Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (2 \times), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. После концентрирования фильтрата под вакуумом остаток очищали (КФХ, SiO_2 , 0-50% EtOAc/гексаны), получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 49%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{20}FN_5$, 397,2; полученное m/z 398,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,20 (с, 1H), 8,90 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,20 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,77-3,65 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36-2,27 (м, 4H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H).

Пример 5: 6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он



Стадия А: 6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соедине-

ние 19) на стадии А и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она (промежуточное соединение 9) на стадии В в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{24}F_4N_4O_2SSi$, 560,1; полученное m/z 561,2 $[M+H]^+$.

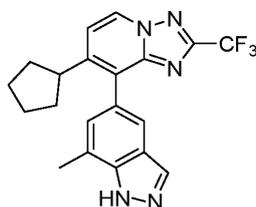
Стадия В: 6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он.

К раствору 6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-3-((2-(триметилсилил)этоксиметил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она (48,3 мг, 86,3 мкмоль) в ДХМ (1,4 мл) добавляли ТФУ (0,7 мл) и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Растворитель впоследствии удаляли под вакуумом, а остаток растворяли в 2М растворе NH_3 в MeOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, растворитель удаляли под вакуумом, а остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (19,4 мг, выход 52%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}F_4N_4OS$, 430,1; полученное m/z 431,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,15 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,19 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,1$ Гц, 1H).

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



Стадия А: 7-(циклопент-1-ен-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19) и циклопентен-1-илбороновой кислоты на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{16}F_3N_5$, 383,1; полученное m/z 384,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: 7-циклопентил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

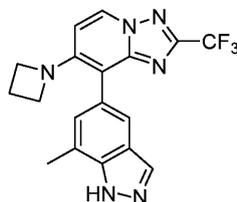
К раствору 7-(циклопент-1-ен-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (16,8 мг, 0,044 ммоль) в MeOH (0,83 мл) добавляли 20% гидроксида палладия на углеороде (2 мг, 0,014 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1,5 ч и впоследствии фильтровали через слой Celite®.

Фильтрат впоследствии концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (11,9 мг, выход 70%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{18}F_3N_5$, 385,1; полученное m/z 386,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,90 (ус, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,94-7,82 (м, 1H), 7,81-7,70 (м, 1H), 7,57 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 1H), 3,03-2,86 (м, 1H), 2,09-1,51 (м, 8H).

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



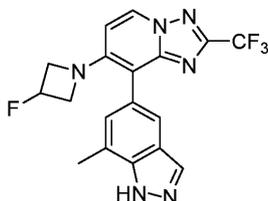
Во флакон для микроволновой обработки помещали 7-хлор-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (пример 2, 10 мг, 28,4 мкмоль), азетидин (3,8 мкл, 56,9 мкмоль), предкатализатор RuPhos-Pd-G3 (2,4 мг, 10 мол.%), трет-бутоксид натрия (8,2 мг, 85,3 мкмоль) и толуол (0,57 мл; предварительно дегазированный барботированием N_2 в течение 30 мин). Флакон вакуумировали и заполняли N_2 ($\times 3$), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли предкатализатор BrettPhos-Pd-G3 (2,6 мг, 10 мол.%), дополнительное количество азетидина (3,8 мкл, 56,9 мкмоль) и дополнительное количество t-BuONa (8,2 мг, 85,3 мкмоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. смесь впоследствии разбавляли EtOAc и промывали H_2O . Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 2$), а объединен-

ные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. После концентрирования фильтрата под вакуумом остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с последующей препаративной ТСХ (50% EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 мг, выход 14%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6$, 372,1; полученное m/z 373,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 13,18 (с, 1H), 8,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,15 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,06 (п, $J=7,4$ Гц, 2H).

Пример 8. 7-(3-Фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Стадия А: 7-хлор-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К суспензии 7-хлор-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (пример 2, 630 мг, 1,79 ммоль) в ТГФ (6,3 мл) при 0°C порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле; 107 мг, 2,69 ммоль), дожидаясь исчезновения пузырьков в промежутке между добавлениями. Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 20 мин, а затем по каплям через шприц добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,32 мл, 1,79 ммоль). Реакционной смеси позволяли прогреться до к.т. и перемешивали ее еще в течение часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и медленно гасили H_2O . Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc ($\times 2$), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а остаток очищали (КФХ, SiO_2 , 0-20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (447 мг, выход 52%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{OSi}$, 481,1; полученное m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 7-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

Способ А. Во флакон для микроволновой обработки помещали 7-хлор-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (20 мг, 41,5 мкмоль), гидрохлорид 3-фторазетидина (6,9 мг, 62,2 мкмоль), предкатализатор RuPhos-Pd-G3 (3,5 мг, 10 мол.%), трет-бутоксид натрия (16,0 мг, 166 мкмоль) и 1,4-диоксан (0,67 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N_2 ($\times 3$), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 1 ч. Смесь впоследствии разбавляли EtOAc и H_2O и экстрагировали водный слой с использованием EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_6\text{OSi}$, 520,2; полученное m/z 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

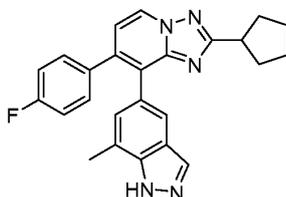
Стадия С: 7-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

К раствору 7-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (65 мг, 0,125 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель удаляли под вакуумом, а остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 16%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_6$, 390,1; полученное m/z 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (с, 1H), 8,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,31-5,12 (м, 1H), 3,99-3,86 (м, 2H), 3,74-3,60 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

Пример 9. 2-Циклопентил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

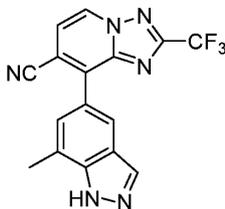


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-2-циклопентил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 31) при 90°C в течение 6 ч на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{22}FN_5$, 411,2; полученное m/z 412,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,19 (с, 1H), 8,88 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,51 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,18 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,77-1,68 (м, 2H), 1,66-1,59 (м, 2H).

Пример 10. 8-(7-Метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрил



Стадия А: 8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрил.

Во флакон для микроволновой обработки помещали 7-хлор-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (пример 8, продукт после стадии А; 30 мг, 62,2 мкмоль), $Zn(CN)_2$ (4,4 мг, 37,3 мкмоль), $Pd(PPh_3)_4$ (3,6 мг, 3,1 мкмоль) и ДМФА (0,14 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N_2 ($\times 3$), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Реакционную смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали водный слой с использованием EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором ($\times 3$), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}F_3N_6OSi$, 472,2; полученное m/z 473,1 $[M+H]^+$.

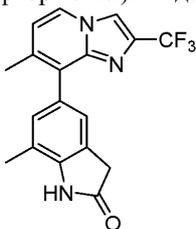
Стадия В: 8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 8, стадия С, с использованием 8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрила с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг, выход 57%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_9F_3N_6$, 342,1; полученное m/z 343,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,48 (с, 1H), 9,29 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 2,62 (с, 3H).

Пример 11. 7-Метил-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-он

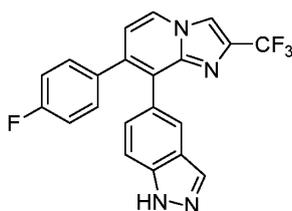


Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин (промежуточное соединение 40, 40 мг, 0,14 ммоль), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (промежуточное соединение 5, 59 мг, 0,22 ммоль) и хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (17 мг, 0,022 ммоль). Свободное пространство продували Ar и закрывали сосуд крышкой. Впоследствии добавляли диоксан (1,5 мл) и раствор K_3PO_4 (0,5 мл, 0,5M) и нагревали флакон при 160°C в течение 70 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc/ H_2O . Слои разделяли и экстрагировали водный слой с использованием EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge ^{18}C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (36 мг, выход 73%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_3N_3O$, 345,1; полученное m/z 346,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,49-8,43 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Пример 12. 5-(7-(4-Фторфенил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1H-индазол



Стадия А: 8-хлор-7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин.

Во флакон для микроволновой обработки помещали 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин (промежуточное соединение 46, 42 мг, 0,121 ммоль), 4-фторфенилбороновую кислоту (17,8 мг, 0,127 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (7,0 мг, 5 мол.%), насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (0,42 мл) и 1,4-диоксан (1,7 мл). Флакон вакуумировали и заполняли N₂ (×3), после чего закрывали крышкой и герметизировали. Смесь впоследствии перемешивали в микроволновом реакторе при температуре 110°C в течение 1 ч.

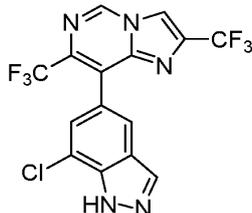
Стадия В: 5-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1Н-индазол.

В тот же флакон, что и на стадии А, при к.т. добавляли 5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (44,4 мг, 0,182 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (8,9 мг, 9 мол.%) и свободное пространство продували N₂. Флакон закрывали и перемешивали в микроволновом реакторе при температуре 190°C в течение 1 ч. Смесь впоследствии разбавляли EtOAc и промывали H₂O. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (×2), а объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. После концентрирования фильтрата под вакуумом остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка XBridge ¹⁸C OBD, 5-99% ACN в 20 mM NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (32 мг, выход 66%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₂F₄N₄, 396,1; полученное m/z 397,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=0,9 Гц, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,74 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 3H), 7,17 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,9 Гц, 2H).

Пример 13. 8-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

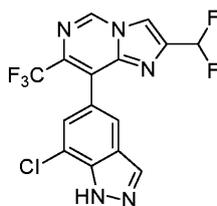


К раствору 8-бром-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 48, 30 мг, 0,1 ммоль), 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 1, 30 мг, 0,11 ммоль) в 4:1 диоксан:водный Na₂CO₃ добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (7,3 мг, 10 мол.%); смесь дегазировали азотом (×3) и впоследствии нагревали до 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с использованием ДХМ (×2). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-50% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (9,0 мг, 24%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₆ClF₆N₅, 405,0; полученное m/z 406,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,89 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,89 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=0,6 Гц, 1H).

Пример 14. 8-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



Стадия А: 5-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

К раствору 5-бром-6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (промежуточное соединение 12, 40 мг, 0,17 ммоль), 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 1, 55 мг, 0,20 ммоль) в 4:1 диоксан:насыщенный водный раствор Na₂CO₃ (2,9 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (13,5 мг, 10 мол.%). Смесь дегазировали азотом и впоследствии нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 30 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли

водой и экстрагировали с использованием EtOAc (×2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-100% EtOAc/гексаны) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 38%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₂H₇ClF₃N₅, 313,0; полученное m/z 314,1 [M+H]⁺.

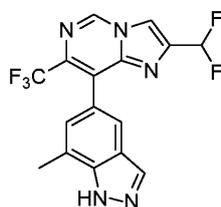
Стадия В: 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин.

К раствору 5-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (150 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (0,45 мл) добавляли молекулярные сита 3 Å (20 мг) с последующим добавлением 3-бром-1,1-дифторпропан-2-она (промежуточное соединение 18, 128 мг, 0,74 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂; 60% EtOAc/гексаны) с образованием указанного в заголовке соединения (7,2 мг, выход 29%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₅H₇ClF₅N₅, 387,0; полученное m/z 388,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,85 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=54,2 Гц, 1H).

Пример 15. 2-(Дифторметил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин



Стадия А: 5-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 14, с использованием 5-бром-6-(трифторметил)пиримидин-4-амина (промежуточное соединение 12) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола (промежуточное соединение 3) на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₂₄F₅N₅OSi, 497,5; полученное m/z 498,2 [M+H]⁺.

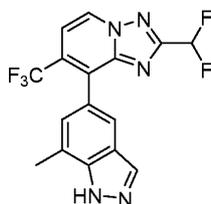
Стадия В: 2-(дифторметил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин.

К раствору 2-(дифторметил)-8-(7-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина со стадии В (56 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (1,8 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворитель концентрировали под вакуумом и впоследствии повторно растворяли в EtOAc. Реакционную смесь разбавляли NaHCO₃, экстрагировали с использованием EtOAc (×2), а объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка (КФХ, SiO₂; 0-10% MeOH/ДХМ) обеспечивала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (25,8 мг, выход 62%).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₀F₅N₅, 367,1; полученное m/z 368,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,37 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,33-7,06 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).

Пример 16. 8-(7-Метил-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

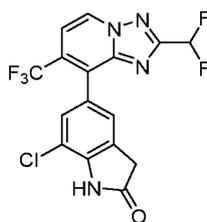


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₀F₅N₅, 367,1; полученное m/z 368,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,36 (с, 1H), 9,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29 (т, J=52,7 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,58 (с, 3H).

Пример 17. 7-Хлор-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он

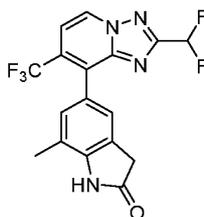


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 7).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; полученное m/z 403,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (с, 1H), 9,27 (дд, $J=7,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,43-7,22 (м, 3H), 3,71 (с, 2H).

Пример 18. 7-Метил-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он

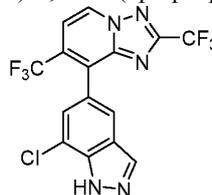


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; полученное m/z 383,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,63 (с, 1H), 9,24 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J_{(H-F)}=52,8$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 19. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

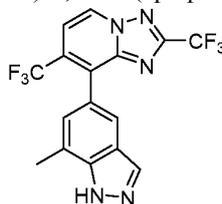


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 33).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; полученное m/z 406,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,87 (с, 1H), 9,38 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H).

Пример 20. 8-(7-Метил-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

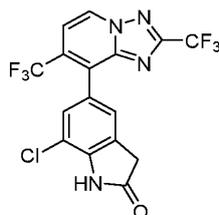


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 33) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; полученное m/z 386,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40 (с, 1H), 9,34 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 2,58 (с, 3H).

Пример 21. 5-(2,7-бис(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-он

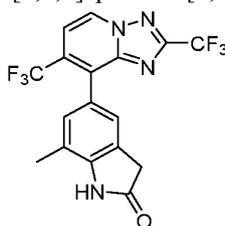


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 33) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 7) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_7ClF_6N_4O$, 420,0; полученное m/z 421,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,71 (с, 2H).

Пример 22. 5-(2,7-бис(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-он

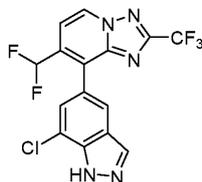


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 33) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{10}F_6N_4O$, 400,1; полученное m/z 401,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,31 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 23. 8-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

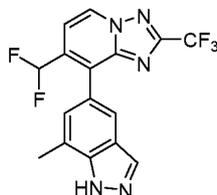


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38) с микроволновым нагревом при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; полученное m/z 388,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,89 (с, 1H), 9,29 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,89 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J=53,4$ Гц, 1H).

Пример 24. 8-(7-Метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

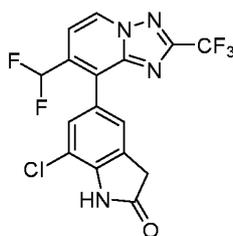


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2) с микроволновым нагревом до 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; полученное m/z 368,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,43 (с, 1H), 9,25 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,89 (т, $J=53,7$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H).

Пример 25. 7-Хлор-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он

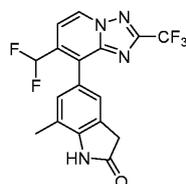


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38) и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 7) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; полученное m/z 403,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 9,25 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J_{(H-F)}=53,5$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H).

Пример 26. 7-Метил-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он

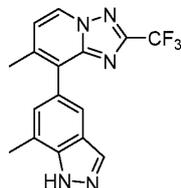


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5) в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; полученное m/z 383,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,69 (с, 1H), 9,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,89 (т, $J_{(H-F)}=53,1$ Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).

Пример 27. 7-Метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

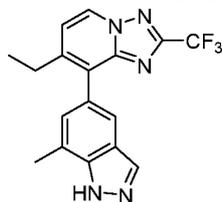


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 21), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и предкатализатора XPhos Pd G2 в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; полученное m/z 332,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,32 (с, 1H), 9,00 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Пример 28. 7-Этил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

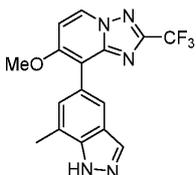


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-7-этил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 39), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и предкатализатора XPhos Pd G2 в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; полученное m/z 346,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,34 (с, 1H), 9,04 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,63 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 29. 7-Метокси-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

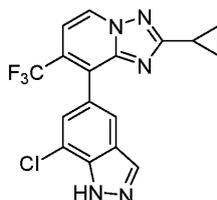


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-иод-7-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 22), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и предкатализатора XPhos Pd G2 в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}F_3N_5O$, 347,1; полученное m/z 348,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,26 (с, 1H), 9,12 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,56 (с, 3H).

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

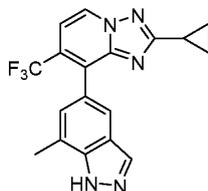


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 35).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,1; полученное m/z 378,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,85 (с, 1H), 9,06 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,92-7,75 (м, 1H), 7,58-7,43 (м, 2H), 2,14 (тт, $J=8,2$, 4,8 Гц, 1H), 1,02 (ддд, $J=8,3$, 6,6, 3,9 Гц, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Пример 31. 2-Циклопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

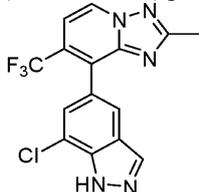


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 35), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и предкатализатора XPhos Pd G2 в микроволновом реакторе при 110°C в течение 30 мин.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; полученное m/z 358,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,35 (с, 1H), 9,03 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Пример 32. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

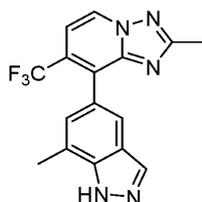


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 34).

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

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,85 (с, 1H), 9,11 (дд, $J=7,1$, 0,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,84 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,62-7,45 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

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

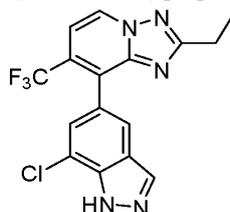


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 34) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; полученное m/z 332,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,34 (с, 1H), 9,07 (дд, $J=7,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,23-8,07 (м, 1H), 7,62 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 2,57 (т, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,44 (с, 3H).

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

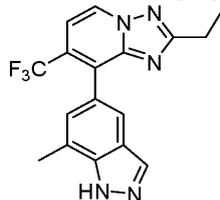


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 36).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,1; полученное m/z 366,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,84 (с, 1H), 9,13 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92-7,77 (м, 1H), 7,60-7,45 (м, 2H), 2,82 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

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

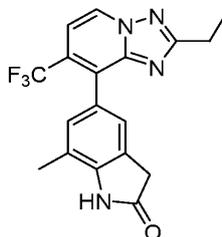


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 36) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; полученное m/z 346,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,35 (с, 1H), 9,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 2,81 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 36. 5-[2-Этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил]-7-метилиндолин-2-он

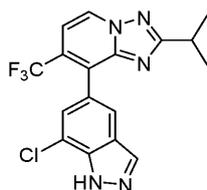


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 36) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; полученное m/z 361,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,61 (с, 1H), 9,12-8,90 (м, 1H), 7,46 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=25,4, 1,6$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,82 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 31. 8-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

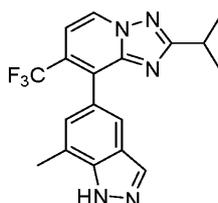


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 37).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; полученное m/z 380,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,84 (с, 1H), 9,14 (дд, $J=7,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,84 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 38. 2-Изопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

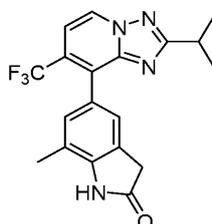


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 37) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; полученное m/z 360,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,35 (с, 1H), 9,09 (дд, $J=7,2, 0,7$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,63 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,12 (дт, $J=13,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,57 (т, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,28 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 39. 5-[2-Изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он

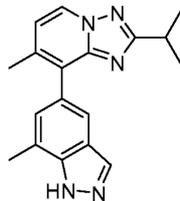


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 37) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; полученное m/z 375,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,61 (с, 1H), 9,06 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,12-6,97 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 40. 2-Изопропил-7-метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

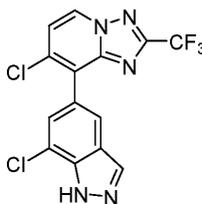


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-бром-2-изопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 32), 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и предкатализатора XPhos Pd G2 в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{19}N_5$, 305,2; полученное m/z 306,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 13,12 (с, 1H), 8,44 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,93 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,44-3,28 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,50 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 41. 7-Хлор-8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

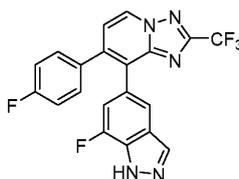


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-хлор-8-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 20).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{14}H_6Cl_2F_3N_5$, 371,0; полученное m/z 374,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,86 (с, 1H), 9,18 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,00 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,4$ Гц, 1H).

Пример 42. 7-(4-Фторфенил)-8-(7-фтор-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

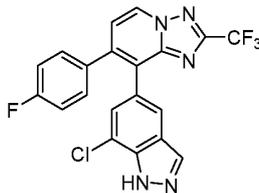


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19) на стадии А и 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}F_5N_5$, 415,1; полученное m/z 416,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,91 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 3H).

Пример 43. 7-(4-Фторфенил)-8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

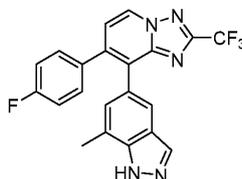


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19) при 90°C в течение 6 ч на стадии А и 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1) с $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}ClF_4N_5$, 431,1; полученное m/z 432,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,72 (с, 1H), 9,19 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,75 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 3H), 7,16 (т, $J=8,9$ Гц, 2H).

Пример 44. 7-(4-Фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

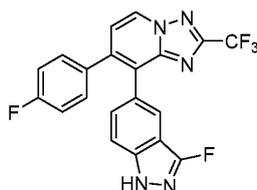


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19) на стадии А и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ в микроволновом реакторе при 190°C в течение 1 ч на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{13}F_4N_5$, 411,1; полученное m/z 412,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,99 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H).

Пример 45. 8-(3-Фтор-1H-индазол-5-ил)-7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

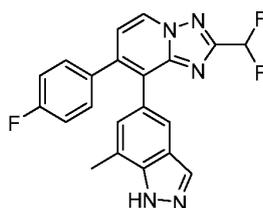


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 19) в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч на стадии А и 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 4) на стадии В.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{10}F_5N_5$, 415,1; полученное m/z 416,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 12,66 (с, 1H), 9,18 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,54 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,26 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H).

Пример 46. 2-(Дифторметил)-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

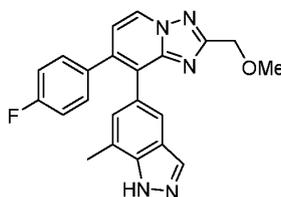


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-2-(дифторметил)-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 23) при 90°C в течение 6 ч на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; полученное m/z $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,23 (с, 1H), 9,10 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,55 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,38-7,18 (м, 3H), 7,13 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 2,43 (с, 3H).

Пример 41. 7-(4-Фторфенил)-2-(метоксиметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

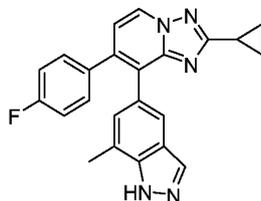


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-7-иод-2-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 24) на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{18}FN_5O$, 387,1; полученное m/z 388,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,17 (с, 1H), 8,95 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,10 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Пример 48. 2-Циклопропил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

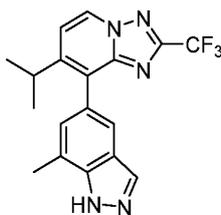


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием 8-хлор-2-циклопропил-7-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 26) при 90°C в течение 6 ч на стадии А.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{18}FN_5$, 383,2; полученное m/z 384,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,15 (с, 1H), 8,82 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,15 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 2H).

Пример 49. 7-Изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

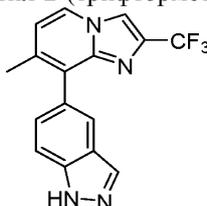


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 4, с использованием сложного pinaкoлoвoгo эфира изoпpoпилбopoнoвoй кислoты и 8-хлoр-7-иoд-2-(трифлoрметил)-[1,2,4]триaзoлo[1,5-а]пиридина (пpoмeжyтoчнoe сoединeниe 19) и нa стaдии A.

MC (ИЭP): мaссa, рaссчитaннaя для $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; пoлyчeннoe m/z 360,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,80 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=1,4, 0,7$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,04-2,90 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,24 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,18 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 50. 8-(1H-Индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

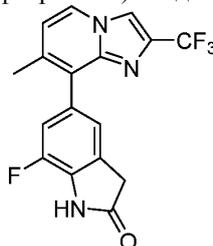


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 40) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола.

MC (ИЭP): мaссa, рaссчитaннaя для $C_{16}H_{11}F_3N_4$ 316,1; пoлyчeннoe m/z 317,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,18 (с, 1H), 8,52-8,48 (м, 2H), 8,14 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).

Пример 51. 7-Фтор-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-он

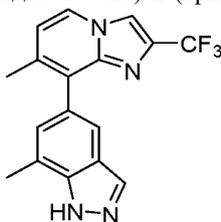


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 40) и 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 6) при 130°C. Неочищенный продукт после обработки растирали в смеси EtOAc/гексаны (1:1), твердые вещества фильтровали и промывали смесью EtOAc/гексаны (1:1).

MC (ИЭP): мaссa, рaссчитaннaя для $C_{17}H_{11}F_4N_3O$ 349,1; пoлyчeннoe m/z 349,7 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 8,50-8,47 (м, 2H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 7,04 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Пример 52. 7-Метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

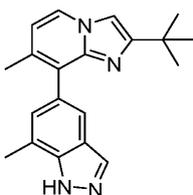


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 40) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) при 140°C.

MC (ИЭP): мaссa, рaссчитaннaя для $C_{17}H_{13}F_3N_4$ 330,1; пoлyчeннoe m/z 331,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,26 (с, 1H), 8,51-8,48 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 7,06 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

Пример 53. 2-трет-Бутил-7-метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин

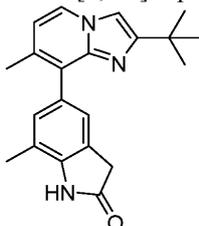


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-2-(трет-бутил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 41) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{22}N_4$, 318,2; полученное m/z 319,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,15-7,13 (м, 1H), 6,80 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,63-2,61 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

Пример 54. 5-(2-трет-Бутил-7-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метил-индолин-2-он

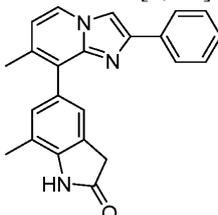


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-2-(трет-бутил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 41) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}N_3O$ 333,2; полученное m/z 334,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,28 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,73 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 55. 7-Метил-5-(7-метил-2-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он

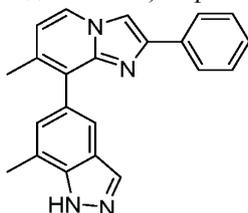


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-7-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 42) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5) при 140°C.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{19}N_3O$ 353,2; полученное m/z 354,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (с, 1H), 8,38 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,84 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 56. 7-Метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин

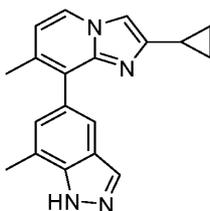


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-7-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 42) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2) при 140°C.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{18}N_4$, 338,2; полученное m/z 339,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,23 (с, 1H), 8,42 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 6,88 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 51. 2-Циклопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин

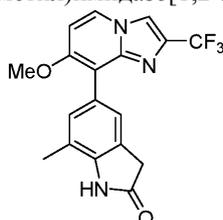


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-бром-2-циклопропил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 43) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) при 140°C.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}N_4$, 302,2; полученное m/z 303,2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,20 (с, 1H), 8,28 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,77 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,92-1,85 (м, 1H), 0,83-0,78 (м, 2H), 0,64-0,60 (м, 2H).

Пример 58. 5-[7-Метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он

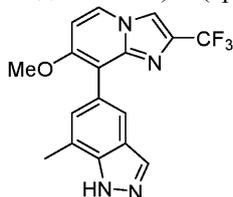


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-иод-7-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 44) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5) при 130°C.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_3N_3O_2$ 361,1; полученное m/z 362,01 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,31 (с, 1H).

Пример 59. 7-Метокси-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

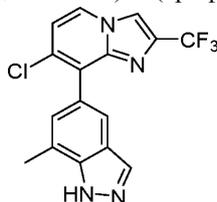


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-иод-7-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 44) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) при 130°C.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; полученное m/z 347,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,37 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

Пример 60. 7-Хлор-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

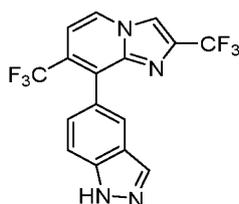


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием промежуточного соединения 45 и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) при 130°C, применяя $Pd(PPh_3)_4$ в качестве катализатора.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{10}ClF_3N_4$, 350,1; полученное m/z 350,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,32 (с, 1H), 8,64-8,60 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,30 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 2,58 (с, 3H).

Пример 61. 5-(2,7-бис(Трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1H-индазол

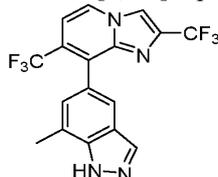


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 47) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола. Применяли микроволновое излучение (190°С в течение 60 мин). В качестве катализатора использовали Pd(dppf)Cl₂-ДХМ.

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₈F₆N₄ 370,1; полученное m/z 371,0 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,3 Гц, 1H).

Пример 62. 5-(2,7-бис(Трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метил-1Н-индазол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 47) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2). Применяли микроволновое излучение (150°С в течение 45 мин).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₇H₁₀F₆N₄ 384,1; полученное m/z 385,2 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,80 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,57 (с, 3H).

Пример 63. 8-(7-Метил-1Н-индазол-5-ил)-2,1-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

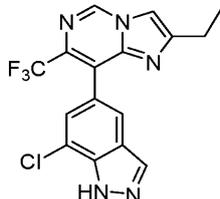


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 48) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₉F₆N₅, 385,1; полученное m/z 386,1 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,44 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,64 (с, 3H).

Пример 64. 8-(7-Хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-1-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

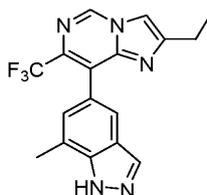


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-этил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 50).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₆H₁₁ClF₃N₅, 365,1; полученное m/z 366,0 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,82 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 2,70 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 65. 2-Этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

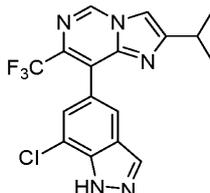


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-этил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 50) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; полученное m/z 346,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,14 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 2,69 (к, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,20 (т, $J=1,5$ Гц, 3H).

Пример 66. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

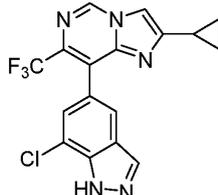


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 51).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; полученное m/z 380,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,82 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 1H), 1,23 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 61. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

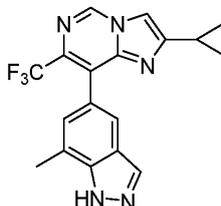


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 49).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,1; полученное m/z 378,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,80 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 0,95-0,89 (м, 2H), 0,75-0,70 (м, 2H).

Пример 68. 2-Циклопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

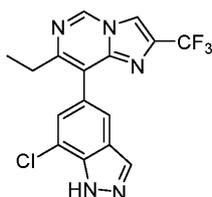


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 49) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; полученное m/z 358,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,28 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 2H).

Пример 69. 7-Хлор-5-[2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил]индолин-2-он

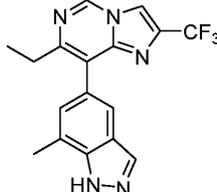


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 54).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,1; полученное m/z 366,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,80 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,69-8,59 (м, 1H), 8,30 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 1,18 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 74. 7-Этил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин.

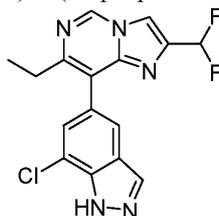


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 54) и 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; полученное m/z 346,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,32 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,60 (к, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,22-8,07 (м, 1H), 7,64 (т, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,63-2,57 (м, 5H), 1,17 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 75. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-этилимидазо[1,2-с]пиримидин

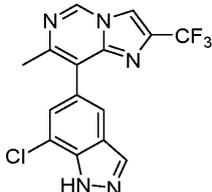


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-(дифторметил)-7-этилимидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 55).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{12}ClF_2N_5$, 347,1; полученное m/z 348,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,78 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,34 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,27-6,96 (м, 1H), 2,61 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Пример 76. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

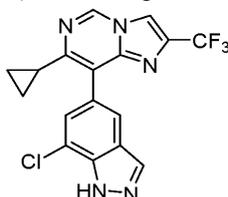


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 56).

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

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,84 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,71-8,51 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,03-7,80 (м, 1H), 7,57 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H).

Пример 77. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

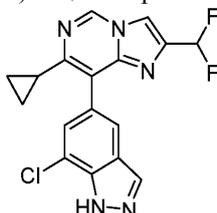


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 57).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,7; полученное m/z 378,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,77 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,56 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,93 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,11-1,04 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H).

Пример 78. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

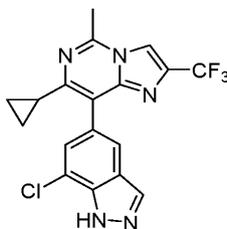


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-циклопропил-2-(дифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 58).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{12}ClF_2N_5$, 359,7; полученное m/z 360,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,76 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,28 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J_{(H-F)}=54,5$ Гц, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 2H).

Пример 79. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-циклопропил-5-метил-2-трифторметилимидазо[1,2-с]пиримидин

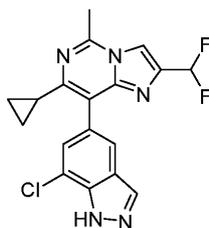


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-циклопропил-5-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 59).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1; полученное m/z 392,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,78 (с, 1H), 8,61 (к, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,89 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 2,81 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,08-1,04 (м, 2H), 0,91-0,87 (м, 2H).

Пример 80. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метилимидазо[1,2-с]пиримидин

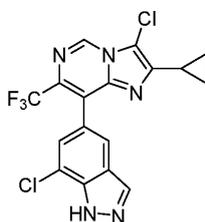


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метилимидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 60).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}ClF_2N_5$, 373,1; полученное m/z 374,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,75 (с, 1H), 8,30-8,28 (м, 2H), 7,90 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J_{(H-F)}=54,6$ Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Пример 81. 3-Хлор-8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

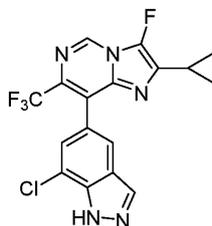


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-3-хлор-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 61).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{10}Cl_2F_3N_5$, 411,0; полученное m/z 411,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,84 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,93-0,89 (м, 2H).

Пример 82. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-циклопропил-3-фтор-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин

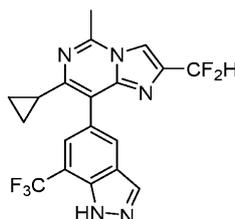


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 13, с использованием 8-бром-2-циклопропил-3-фтор-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 62).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{10}ClF_4N_5$, 395,1; полученное m/z 396,0 $[M+H]^+$.

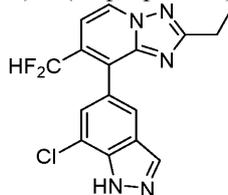
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,86 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,17-1,10 (м, 2H), 0,88-0,81 (м, 2H).

Пример 83. 7-Циклопропил-2-(дифторметил)-5-метил-8-(7-(трифторметил)-1H-индазол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин



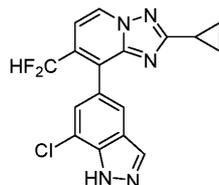
Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 8-бром-7-циклопропил-5-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина (промежуточное соединение 59) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1H-индазола, который может быть получен способом, аналогичным для 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1).

Пример 84. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



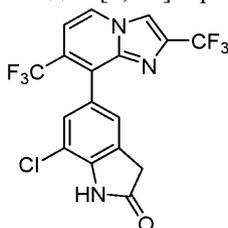
Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1) и 8-хлор-7-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, который может быть получен способом, аналогичным для 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38).

Пример 85. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 1, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1) и 8-хлор-2-циклопропил-7-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, который может быть получен способом, аналогичным для 8-хлор-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточное соединение 38).

Пример 86. 5-(2,7-бис(Трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-он

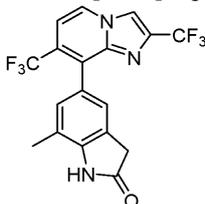


Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 7) и 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 47).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_8ClF_6N_3O$, 419,0; полученное m/z 420,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 8,80 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 3,70 (с, 2H).

Пример 87. 5-(2,7-бис(Трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-он

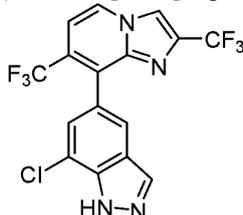


Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (промежуточное соединение 5) и 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 47).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{11}F_6N_3O$ 399,1; полученное m/z 400,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,59 (с, 1H), 8,78-8,74 (м, 2H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Пример 88. 5-(2,7-бис(Трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлор-1H-индазол

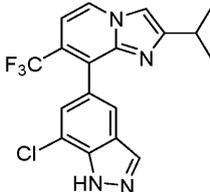


Указанное в заголовке соединение может быть получено способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1) и 8-хлор-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 47).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_7ClF_6N_4$, 404,0; полученное m/z 405,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,84 (уш. с, 1H), 8,84 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,47 (д, $J=7,3$ Гц, 1H).

Пример 89. 8-(7-Хлор-1H-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин

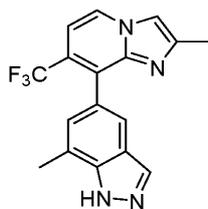


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 1) и 8-хлор-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение 66).

МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{14}ClF_3N_4$, 378,1; полученное m/z 379,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,76 (с, 1H), 8,69 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,00-2,89 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Пример 90. 2-Изопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 11, с использованием 7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение 2) и 8-хлор-2-метил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридина (промежуточное соединение 64).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,27 (с, 1H), 8,65 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,27 (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 для обеспечения обнаруживаемого кальциевого входного тока 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 C-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 клonalная клеточная линия клеток HEK293, экспрессирующая этот конструкт с маркером селекции генетицином.

Клетки, экспрессирующие слитный конструкт GRIA1 α -CACNG8, выращивали в монослой 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 - планшет Biotek EL405. Клетки впоследствии наполняли 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-рецептора) (Lazzaro et al. (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist". *Neuropharmacology* 42(2): 143-153). Зависимости ответов 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 мольных долях.

Применяя аналогичный протокол, соединения также тестировали на способность ингибировать TARP $\gamma 2$ -зависимую активность AMPA-рецептора. Соединения, которые были протестированы на TARP $\gamma 2$ -активность AMPA-рецептора, имели значения pIC_{50} менее 6.

№ прим.	Название соединения	рГС50
1	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,5
2	7-хлор-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	8,5
3	6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3Н)-он;	8,1
4	2-циклобутил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	10,6
5	6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3Н)-он;	9,6
6	7-циклопентил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	10,1
7	7-(азетидин-1-ил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,5
8	7-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	8,6
9	2-циклопентил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	10,8
10	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрил;	7,7
11	7-метил-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-он;	9,0
12	5-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1Н-индазол;	8,5
13	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;	9,5
14	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;	9,4
15	2-(дифторметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин;	8,7
16	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,0
17	7-хлор-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он;	8,9
18	7-метил-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он;	8,6
19	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,6
20	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,3
21	5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-он;	9,5
22	5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-он;	9,1
23	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,4
24	8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,2
25	7-хлор-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он;	9,2
26	7-метил-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-он;	9,0
27	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	8,4
28	7-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин;	9,1

29	7-метокси-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	7,6
30	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,8
31	2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,7
32	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	8,3
33	2-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	7,9
34	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,4
35	2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	8,8
36	5-[2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;	8,7
37	8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,9
38	2-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	8,7
39	5-[2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;	9,2
40	2-изопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	6,9
41	7-хлор-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,0
42	7-(4-фторфенил)-8-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	9,0
43	7-(4-фторфенил)-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	11,0
44	7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	10,5
45	8-(3-фтор-1Н-индазол-5-ил)-7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	7,6
46	2-(дифторметил)-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	10,5
47	7-(4-фторфенил)-2-(метоксиметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	8,7
48	2-циклопропил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	10,1
49	7-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин;	10,5
50	8-(1Н-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин;	7,2
51	7-фтор-5-[7-метил-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил] индолин-2-он;	7,2
52	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин;	8,0
53	2-трет-бутил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил) имидазо[1,2-а] пиридин;	7,5
54	5-(2-трет-бутил-7-метил-имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил)-7-метил-индолин-2-он;	7,1
55	7-метил-5-(7-метил-2-фенил-имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил) индолин-2-он;	7,4
56	7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-фенил-имидазо[1,2-а] пиридин;	7,9
57	2-циклопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил) имидазо[1,2-а] пиридин;	7,6
58	5-[7-метокси-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил]-7-метил-индолин-2-он;	7,8
59	7-метокси-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин;	8,1
60	7-хлор-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин;	9,0
61	5-(2,7-бис(трифторметил) имидазо[1,2-а] пиридин-8-ил)-1Н-индазол;	7,5

62	5- (2, 7-бис (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-8-ил) -7-метил-1Н-индазол;	9, 5
63	8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -2, 7-бис (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 9
64	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-этил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 3
65	2-этил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 8
66	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-изопропил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	10, 0
67	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-циклопропил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 9
68	2-циклопропил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 6
69	7-хлор-5- [2-циклопропил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин-8-ил] индолин-2-он;	9, 5
70	5- [2- (циклопропил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин-8-ил] -7-фтор-индолин-2-он;	5, 3
71	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-изопропил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 8
72	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2- (дифторметил) -7-изопропилимидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 5
73	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-этил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 1
74	7-этил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -2- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 7
75	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2- (дифторметил) -7-этил-имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 9
76	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-метил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 5
77	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-циклопропил-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 0
78	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-циклопропил-2- (дифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 6
79	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-циклопропил-5-метил-2-трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	8, 9
80	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -7-циклопропил-2- (дифторметил) -5-метил-имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 2
81	3-хлор-8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-циклопропил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 9
82	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-циклопропил-3-фтор-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-с] пиримидин;	9, 5
86	5- (2, 7-бис (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-8-ил) -7-хлориндолин-2-он;	9, 8
87	5- (2, 7-бис (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-8-ил) -7-метилиндолин-2-он;	9, 4
88	5- (2, 7-бис (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-8-ил) -7-хлор-1Н-индазол;	10, 3
89	8- (7-хлор-1Н-индазол-5-ил) -2-изопропил-7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин;	10, 6
90	2-изопропил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин;	10, 0
91	2-циклопропил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин;	9, 6
92	2-этил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин;	9, 4
93	2- (дифторметил) -8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин; и	9, 3
94	2-метил-8- (7-метил-1Н-индазол-5-ил) -7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин.	8, 1

Электрофизиологический анализ.

Влияние выбранных соединений на токи эндогенных γ 8-содержащего AMPA-рецептора оценивали с применением электрофизиологии всей клетки на остро диссоциированных мышиных гиппокампальных нейронах. Для этого анализа был выбран гиппокамп, поскольку CACNG8 (белок, кодируемый этим геном, представляет собой трансмембранный регуляторный белок типа I AMPA-рецептора, т.е. TARP) содержится преимущественно в большем количестве в этой области мозга (Tomita et al. (2003). "Functional studies and distribution define a family of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins". J. Cell. Biol. 161(4): 805-816, 2003).

Гиппокампы выделяли из мышей C57blak6 на 4-12 неделях после рождения согласно протоколу, описанному Brewer (Brewer, G.J. (1997). "Isolation and culture of adult rat hippocampal neurons". Journal of Neuroscience Methods 71(2): 143-155). Ниже приведен краткий обзор этой процедуры. У мышей вызывали асфиксию при помощи CO₂, после чего их обезглавливали. Мозг быстро извлекали, после чего помещали в ледяную среду NABG. Состав среды NABG: HibernateA с добавлением 2% B27 и 0,5 mM Glutamax (все

реагенты от Life Technologies). Гиппокампы из мозгов подвергали микроиссечению, затем промывали НАВГ без кальция (Hibernate A minus Calcium, BrainBits; 2% B27, Life Technologies; 0,5 mM glutamax, Life Technologies).

Гиппокампы впоследствии переносили в НАВГ без кальция с добавлением 2 мг/мл папаина (Worthington Biochemical). Их инкубировали при 30°C на роллере в течение 40 мин, затем осторожно растирали отполированной на огне стеклянной пипеткой. Супернатант, содержащий диссоциированные нейроны, собирали, затем центрифугировали в течение 2 мин при 200 g. Осадок клеток собирали и впоследствии ресуспендировали в 8 мл НАВГ. Живые клетки подсчитывали, затем высевали на 12 мм стеклянные покровные стекла в 2 мл НАВГ в 24-луночных планшетах с плотностью 50-100 клеток на покровное стекло. Клетки содержали при к.т. до применения.

Электрофизиологический анализ всей клетки выполняли, применяя стеклянные капиллярные трубки диаметром 1,5 мм (World Precision Instruments TW150-4) с тонким кончиком, вытянутым вытягивателем микропипеток Sutter P-97. В состав внутриклеточного буфера входило 90 mM KF, 30 mM KCl, 10 mM HEPES и 5 mM EGTA, pH 7,4, 290 мОс. В состав внеклеточного буфера входило 135 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES, pH 7,4, 300 мОс. Сопротивления открытых кончиком микропипеток при использовании этих растворов составляло 2-4 МΩ. Записи всех клеток с тел нейрональных клеток выполняли в режиме фиксации потенциала с применением усилителя Axon Axoratch 200В. Ток всей клетки измеряли, удерживая внутриклеточный потенциал на уровне -60 мВ, применяя фильтр низких частот 5 кГц. Клетки непрерывно перфузировали через квадратные стеклянные створы 7 мм с применением устройства переключения растворов с соленоидным управлением (Warner Instruments, PF-77В). Измеряли пиковый ток в ответ на 500 мс воздействия 10 mM глутамата каждые 5 с до и после воздействия тестируемой композиции.

Для анализа средний пиковый ток 5 записей в присутствии тестируемого соединения делят на средний пиковый ток 5 записей до добавления тестируемой композиции. Соединения тестировали в концентрациях, по меньшей мере в десять раз превышающих оценку эффективности в анализе с кальциевым током, чтобы обеспечить близкое к насыщению заполнение рецептора.

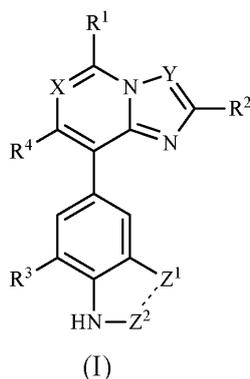
Все патенты, заявки на патенты, публикации и презентации, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

В настоящем документе предусмотрена любая комбинация вышеописанных групп различных переменных величин. В тексте описания группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных функциональных групп и соединений.

Хотя в вышеизложенном описании приведены принципы настоящего изобретения и для целей иллюстрации описаны конкретные варианты осуществления, а также для целей иллюстрации приведены примеры, следует понимать, что разнообразные модификации могут быть внесены без отклонения от сущности и объема изобретения, и они будут попадать в объем приведенных ниже пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

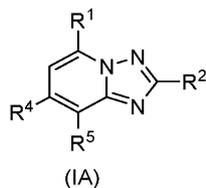
R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C_{3,5}циклоалкила и фенила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C_{3,5}циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ | & | & | \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-, -CF=N-, -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, в котором X представляет собой N.
3. Соединение по п.1, в котором X представляет собой CH.
4. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой N.
5. Соединение по п.1 в котором Y представляет собой CH, CF или CCl.
6. Соединение по п.1, в котором Y представляет собой CH.
7. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой H.
8. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой CH₃.
9. Соединение по п.1, в котором R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, CH₂OCH₃, циклопропил, циклобутил, циклопентил или фенил.
10. Соединение по п.1, в котором R² представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CF₂H, CF₃.
11. Соединение по п.1, в котором R² представляет собой CF₃.
12. Соединение по п.1, в котором R³ представляет собой H, F, Cl или CH₃.
13. Соединение по п.1, в котором R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, Cl, CN, OCH₃, фенил, замещенный F, циклопропил, циклопентил, азетидинил или азетидинил, замещенный F.
14. Соединение по п.1, в котором R⁴ представляет собой CF₃.
15. Соединение по п.1, в котором $\text{-}\overset{\text{z}^1}{\text{z}}\text{-}\text{-}\overset{\text{z}^2}{\text{z}}\text{-}$ представляет собой -CH=N-.
16. Соединение по п.1, в котором $\text{-}\overset{\text{z}^1}{\text{z}}\text{-}\text{-}\overset{\text{z}^2}{\text{z}}\text{-}$ представляет собой CH₂-C(=O)-.
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, имеющее структуру формулы (1A)

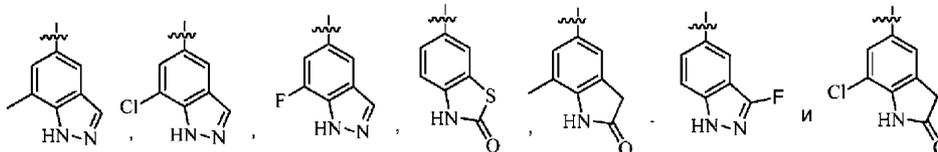


где R¹ представляет собой H;

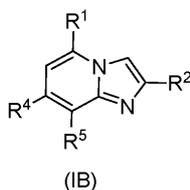
R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃ и C₃₋₅циклоалкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₅циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из



18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, имеющее структуру формулы (1B)

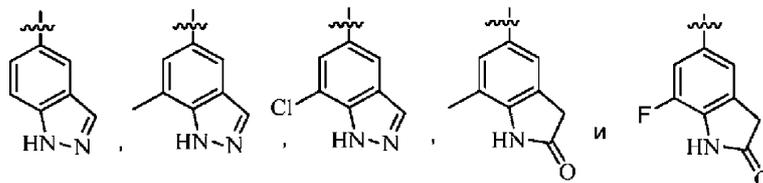


где R¹ представляет собой H;

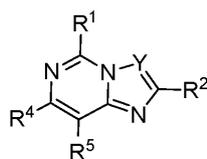
R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₅циклоалкила и фенила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₅циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из



19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соли, имеющее структуру формулы (1С)



(1С)

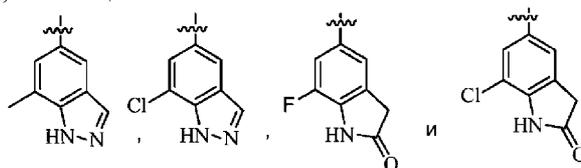
где Y выбран из группы, состоящей из CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₅циклоалкила и фенила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₅циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из



20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-хлор-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 6-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
 2-циклобутил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 6-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-она;
 7-циклопентил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(азетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-циклопентил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрила;
 7-метил-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-она;
 5-(7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1H-индазола;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 2-(дифторметил)-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-хлор-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-она;
 7-метил-5-(2-(дифторметил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-она;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-она;
 5-(2,7-бис(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-она;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-хлор-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-она;
 7-метил-5-(7-(дифторметил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)индолин-2-она;
 7-метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-этил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-метокси-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-циклопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-метил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-метил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(хлор-1H-индазол-5-ил)-2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-этил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 5-[2-этил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил]-7-метилиндолин-2-она;
 8-(7-хлор-1H-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-изопропил-8-(7-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;

5-[2-изопропил-7-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил]-7-метилиндолин-2-она;
 2-изопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-хлор-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(4-фторфенил)-8-(7-фтор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(4-фторфенил)-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(3-фтор-1Н-индазол-5-ил)-7-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-(дифторметил)-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-(4-фторфенил)-2-(метоксиметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 2-циклопропил-7-(4-фторфенил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 7-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина;
 8-(1Н-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 7-фтор-5-[7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]индолин-2-она;
 7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 2-трет-бутил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 5-(2-трет-бутил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-она;
 7-метил-5-(7-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)индолин-2-она;
 7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридина;
 2-циклопропил-7-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 5-[7-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-7-метилиндолин-2-она;
 7-метокси-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 7-хлор-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-1Н-индазола;
 5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метил-1Н-индазола;
 8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-этил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 7-хлор-5-[2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил]индолин-2-она;
 5-[2-(циклопропил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил]-7-фториндолин-2-она;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-изопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-изопропилимидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-этил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 7-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-(дифторметил)-7-этилимидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-метил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-5-метил-2-трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метилимидазо[1,2-с]пиримидина;
 3-хлор-8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-3-фтор-7-(трифторметил)имидазо[1,2-с]пиримидина;
 5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлориндолин-2-она;
 5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-метилиндолин-2-она;
 5-(2,7-бис(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)-7-хлор-1Н-индазола;
 8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-изопропил-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 2-изопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 2-циклопропил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 2-этил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина;
 2-(дифторметил)-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина и
 2-метил-8-(7-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина; или
 его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

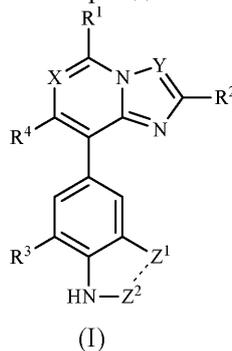
7-циклопропил-2-(дифторметил)-5-метил-8-(7-(трифторметил)-1Н-индазол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиридина;

8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-7-(дифторметил)-2-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и

8-(7-хлор-1Н-индазол-5-ил)-2-циклопропил-7-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина; или его фармацевтически приемлемые соли.

22. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность АМРА-рецептора, содержащая:

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



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF или CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₅циклоалкила и фенила;

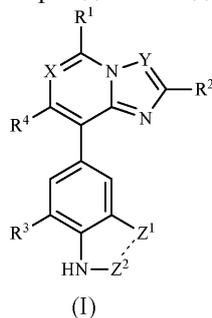
R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₅циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\text{-}\overset{\text{Z}^1}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{Z}^2}{\text{C}}\text{-}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-; -CF=N-; -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I); и

(B) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

23. Способ лечения субъекта, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью АМРА-рецептора, включающий введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I)



где X представляет собой N или CH;

Y выбран из группы, состоящей из N, CH, CF и CCl;

R¹ представляет собой H или CH₃;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CH₂OCH₃, C₃₋₅циклоалкила и фенила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CH₃ и CF₃;

R⁴ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, CN, C₃₋₅циклоалкила, азетидинила, азетидинила, замещенного F, и фенила, замещенного F; и

$\text{-}\overset{\text{Z}^1}{\text{C}}\text{-}\overset{\text{Z}^2}{\text{C}}\text{-}$ выбран из группы, состоящей из -CH=N-; -CF=N-; -CH₂-C(=O)- и -S-C(=O)-; или фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

24. Способ по п.23, в котором опосредованное АМРА-рецептором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из церебральной ишемии, травмы головы, травмы спинного мозга, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза (БАС), хореи Хантингтона, нервных нарушений при СПИДе, эпилепсии, психических нарушений, нарушения подвижности, боли, спастичности, нервных нарушений, вызванных токсином в пище, различных нейродегенеративных заболеваний, различных психических заболеваний, хронической боли, мигрени, боли при раке и диабетической нейропатии, энцефалита, острого рассеянного энцефаломиелимита, острой демиелинизирующей нейропатии (синдрома Гийена-Барре), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, рассеянного склероза, болезни Маркиафавы-Биньями, центрального понтинного миелолиза, синдрома Девики, болезни Бало, вызванной ВИЧ или вирусом Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) миелопатии, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, вторичного демиелинизирующего заболевания, шизофрении, продромальной шизофрении, когнитивного расстройства, депрессии, тревожных расстройств, депрессии, сопровождающейся тревожностью, и биполярного расстройства.

25. Способ по п.24, в котором вторичное демиелинизирующее заболевание представляет собой поражение ЦНС при красной волчанке, нодозный полиартериит, синдром Шегрена, саркоидоз или изолированный церебральный васкулит.

26. Способ по п.23, в котором опосредованное АМРА-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
