

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019120990, 14.12.2017

Приоритет(ы):

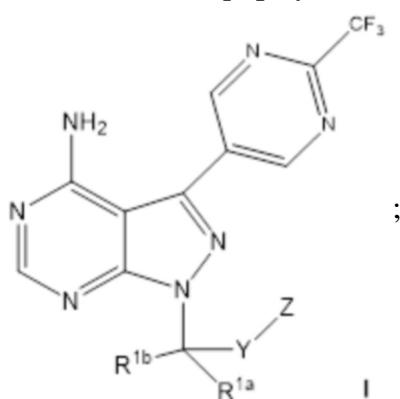
(30) Конвенционный приоритет:  
16.12.2016 US 62/435,253

(43) Дата публикации заявки: 18.01.2021 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.07.2019(86) Заявка РСТ:  
US 2017/066317 (14.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/112149 (21.06.2018)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
СИСТИК ФАЙБРОСИС ФАУНДЕЙШН  
ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
СТРОНБЕЧ, Джозеф, Уолтер (US),  
ЛИМБУРГ, Дэвид, Кристофер (US),  
МЭТИАС, Джон, Пол (US),  
ТОРАРЕНСЕН, Этли (US),  
МУССО, Джеймс, Джон (US),  
ДЕННИ, Рейджиах, Алдрин (US),  
ЦАПФ, Кристоф, Вольфганг (US),  
ЕФРЕМОВ, Иван Викторович (US)(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРОВ  
CFTR

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль; где

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 галогенами;

каждый  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, OH,  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и  $S(O)_n$ ,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила, и

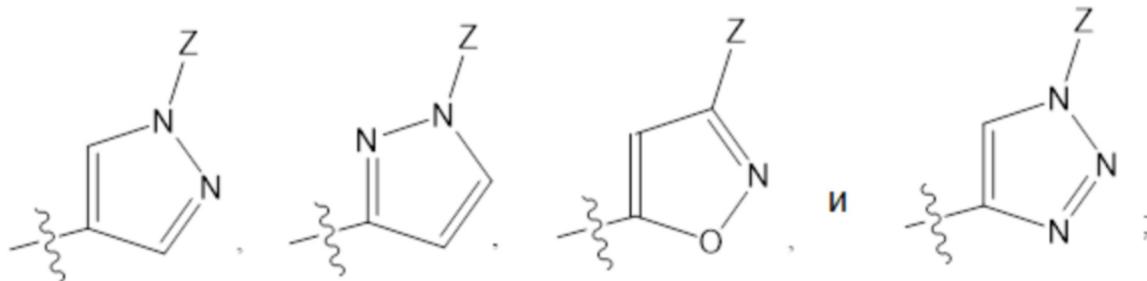
4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и  $S(O)_n$ ; и где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

или  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и  $S(O)_n$ ; и где  $C_3$ - $C_7$ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила; и

п в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где один из  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, и другой представляет собой -H; или его фармацевтически приемлемая соль.

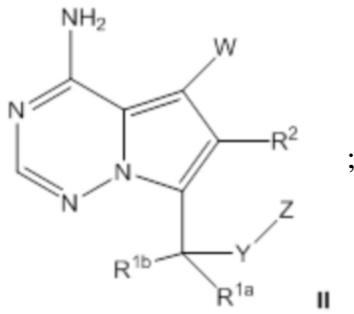
3. Соединение по п. 2, где фрагмент Y-Z выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, где Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 фторами или хлорами; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемая соль; где

W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и  $S(O)_n$ ; и где гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^3$ ;

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или фенил; где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами;

каждый R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила; и

4-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

или R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; и где C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

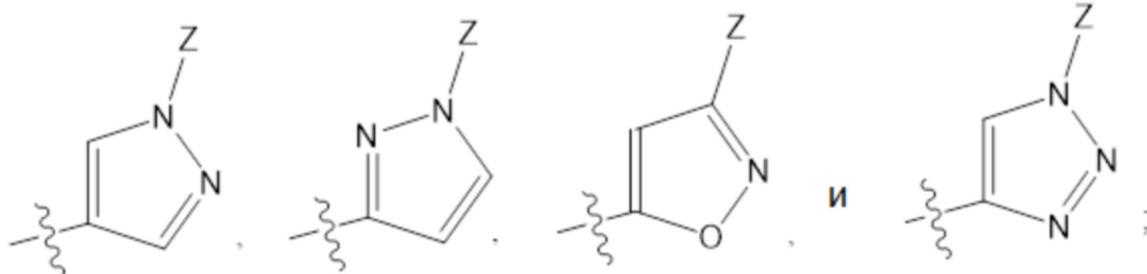
R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из -H, CN, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

R<sup>3</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила; и

n в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

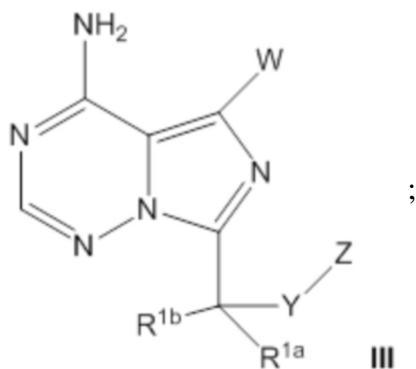
6. Соединение по п. 5 где W представляет собой пиримидинил или пиразинил, и где пиримидинил или пиразинил необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sup>3</sup>.

7. Соединение по п. 5 где фрагмент Y-Z выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы III



или его фармацевтически приемлемая соль; где

W выбирают из группы, состоящей из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; где фенил и гетероарил необязательно замещены 1-3 R<sup>3</sup>;

Y представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; где гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или фенил, где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами;

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>,

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, и

4-7-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

или R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> вместе с углеродом, к которому они присоединены, формируют C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из N, O и S(O)<sub>n</sub>; и где C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из OH, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

R<sup>3</sup> в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>алкокси, галогена и C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>галогеналкила; и

n в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

9. Соединение по п. 8, где W представляет собой фенил, который необязательно замещен 1 или 2 галогенами; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 9, где соединение представляет собой 5-(4-хлорфенил)-7-{{[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}имидаzo[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амин; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение выбирают из группы, состоящей из  
1-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина;  
1-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина;  
1-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина; и  
1-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина;  
или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по п. 5, где соединение выбирают из группы, состоящей из  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-(4-метоксипиrimидин-5-ил)пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1R)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пиrrоло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1S)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-5-[2-(дифторметил)пиридин-5-ил]-7- {[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7- {[1-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-5-[2-(дифторметил)пиридин-5-ил]-7- {[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
4-амино-5-[2-(дифторметил)пиридин-5-ил]-7- {[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина; и  
7-{(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
или его фармацевтически приемлемая соль.  
13. Соединение по п. 5, где соединение выбирают из группы, состоящей из  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-(4-метоксипиридин-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;  
4-амино-7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;  
7-{(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;

пирамидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;

7-[(1R)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пропил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;

7-{(1S)-1-[1-(3,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;

4-амино-7-{{1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил}метил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*R*)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*R*)-1-[1-(2,5-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*R*)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]пропил]-5-[2-(трифторметил)пириимидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]пирроло[2' 1-f][1 2 4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*S*)-1-[1-(2-фторфенил)]-1*H*-пиразол-4-ил]этриазол-5-[2-(трифторметил)]

4-амино-7-[(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

7-[(1R)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина;

4-амино-7-[(1S)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1R)-1-[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-5-[2-(дифторометил)пirimидин-5-ил]-7-{{1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил}метил}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[[3-(2-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*S*)-1-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*R*)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-((1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил)-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1*R*)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-[(1S)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]этил]-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-{(1*R*)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-7-{(1*S*)-1-[1-(2,4-дифторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила;

4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-[(1*S*)-1-[1-(2-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]этил}пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-карбонитрила; и

4-амино-5-[2-(дифторметил)пиримидин-5-ил]-7-[(1R)-1-[1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрила:

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение 1-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил}-3-[2-(трифторметил)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амин или его фармацевтически приемлемая соль.

### 15. Соединение 4-амино-5-[2-(лифторметил)пиримидин-5-ил]-7-[[1-(2-фторфенил)-

1Н-пиразол-4-ил]метил}пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]пропил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение 4-амино-7-{(1S)-1-[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]этил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение 4-амино-7-{[1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-4-ил]метил}-5-[2-(трифторметил)пиридин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Способ лечения муковисцидоза, астмы, бронхэктаза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), запора, сахарного диабета, сухого кератоконъюктивита, панкреатита, риносинусита или синдрома Шегрена у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтически приемлемой соли упомянутого соединения.

20. Способ лечения муковисцидоза у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или фармацевтически приемлемой соли упомянутого соединения.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-18 для применения при лечении муковисцидоза.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, дополнительно содержащая одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств независимо выбирают из группы, состоящей из стимулятора CFTR, корректора CFTR, ингибитора эпителиальных натриевых каналов (ENaC), усилителя CFTR, стабилизатора CFTR, средства сквозного прочитывания, олигонуклеотидной заплатки, индуктора аутофагии и модулятора протеостаза.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где стимулятор CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из VX-770 (ивакафтор), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656 и PTI-P271.

26. Фармацевтическая композиция по п. 24, где корректор CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из VX-809 (лумакафтор), VX-661 (тезакафтор), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169 и PTI C1811.

27. Фармацевтическая композиция по п. 24, где ингибитор эпителиальных натриевых каналов (ENaC) в каждом случае выбирают из группы, состоящей из SPX-101, QBW-276 и VX-371.

28. Фармацевтическая композиция по п. 24, где усилитель CFTR в каждом случае выбирают из группы, состоящей из PTI-428 и PTI-130.

29. Фармацевтическая композиция по п. 24, где стабилизатор CFTR представляет собой N-91115 (кавосонстат).

30. Фармацевтическая композиция по п. 24, где агент сквозного прочитывания представляет собой аталурен.

31. Фармацевтическая композиция по п. 24, где нуклеотидная заплатка представляет

собой QR-010.

32. Фармацевтическая композиция по п. 24, где индуктор аутофагии в каждом случае выбирают из группы, состоящей из CX-4945 и сочетания цистеамина и эпигаллокатехина галлата (EGCG).

33. Способ лечения муковисцидоза у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение нуждающемуся в лечении пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 22-32.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 22-32 для применения при лечении муковисцидоза.