

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037530

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.08

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990048

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(54) [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 201611022328; 15/635,055

(56) US-A1-2016096833
US-A1-2011009444
WO-A1-2008065198
WO-A1-2010149769

(32) 2016.06.29; 2017.06.27

(33) IN; US

(43) 2019.05.31

(86) PCT/US2017/039633

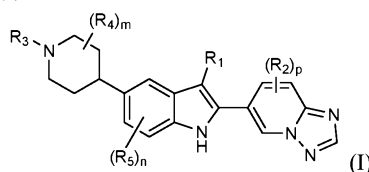
(87) WO 2018/005586 2018.01.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Дикман Аларик Дж., Додд
Дхармпал С., Хак Тасир Шамсул,
Ломбардо Луис Дж., Мэйкор Джон Е.,
Муссари Кристофер П. (US), Пэсанури
Лэкмен, Ратна Кумар Срикантха
(IN), Шервуд Тревор С., Поуз
Шошана Л. (US), Систла Рамеш
Кумар, Хегде Субрамайя, Рамачандра
Анупама (IN)

(74) Представитель:
Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов
В.М., Дементьев В.Н., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Осипенко Н.В., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соль, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n и p определены в настоящем описании. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения применимы при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

B1

037530

037530

B1

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с Индийской предварительной заявкой на патент № 201611022328, поданной 29 июня 2016 г., и с заявкой на патент США № 15/635055, поданной 27 июня 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ.

Описание

Настоящее изобретение в целом относится к [1,2,4]триазоло[1,5]пиридинилзамещенным индольным соединениям, применимым в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинации. В настоящем документе представлены [1,2,4]триазоло[1,5]пиридинилзамещенные индольные соединения, содержащие такие соединения композиции и способы их применения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением, которые пригодны для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и способом ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Представители семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов распознает молекулярные паттерны, полученные из инфекционных организмов, включая в себя бактерии, грибы, паразиты и вирусы (обзор представлен в Kawai, T. et al., Nature Immunol, 11: 373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и мобилизацию адапторных молекул в консервативный цитоплазматический мотив в рецепторе, называемом доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). За исключением TLR3, все TLR мобилизуют адапторную молекулу MyD88. Семейство рецепторов IL-1 также содержит цитоплазматический мотив TIR и мобилизует MyD88 после связывания лиганда (обзор представлен в Sims, J.E. et al., Nature Rev. Immunol, 10: 89-102 (2010)).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных врожденных иммунных рецепторов, которые участвуют в первой линии защиты. В качестве рецепторов распознавания паттернов TLR защищают от чужеродных молекул, активированных патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), или от поврежденной ткани, активируемой дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (DAMP). Было идентифицировано в общей сложности 13 представителей семейства TLR, 10 у человека, которые охватывают либо клеточную поверхность, либо эндосомальный компартмент. TLR7-9 входят в набор расположенных эндосомально представителей и они реагируют на одноцепочечную РНК (TLR7 и TLR8) или метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую мотивы цитозин-фосфат-гуанин (CpG) (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать различные воспалительные реакции (производство цитокинов, активацию В-клеток и производство IgG, ответ интерферонов типа I). В случае аутоиммунных нарушений aberrantная устойчивая активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению состояния заболевания. В то время как сверхэкспрессия TLR7 у мышей, как было показано, усугубляет аутоиммунное заболевание, нокаут TLR7 у мышей, как оказалось, является защитным против заболевания у склонных к волчанке мышей MRL/lpr. Двойной нокаут TLR7 и 9 показал дополнительную улучшенную защиту.

Поскольку на многочисленные состояния может оказывать благоприятное действие лечение, включающее в себя модуляцию цитокинов, производство IFN и активность В-клеток, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7 и/или TLR8, и/или TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить значительные терапевтические преимущества для широкого круга пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу [1,2,4]триазоло[1,5 α]пиридинилзамещенных индольных соединений, которые являются эффективными ингибиторами передачи сигналов через TLR7/8/9. Эти соединения предоставляются в качестве фармацевтических препаратов с желательной стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для возможности их применения в качестве лекарственных средств.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, 8 или 9 и применимы для лечения аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных заболеваний, или их стереоизомеров, таутомеров, и фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли.

В настоящем изобретении также раскрыт способ ингибирования Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению

или их стереоизомеров, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей.

В настоящем изобретении также раскрыт способ и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I), включая в себя их соли.

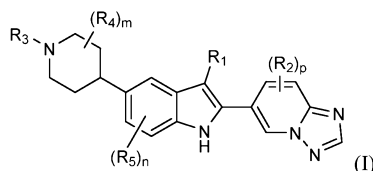
Настоящее изобретение также относится по меньшей мере к одному из соединений формулы (I) или их солям, сольватам и пролекарствам для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний, таких как аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут быть использованы для лечения, профилактики или устранения различных связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения, профилактики или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания.

Подробное описание настоящего изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



или его соли, где

R₁ представляет собой -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ или -CH₂CHF₂;

каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCHF₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃, -NH₂, -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CF₃), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NHCH₂(фенил), -NHS(O)₂(циклопропил), циклопропил, морфолинил, диоксотиоморфолинил или метилпиперазинил;

R₃ представляет собой H, C₁₋₅ алкил, C₂₋₃ фторалкил, C₁₋₃ цианоалкил, C₂₋₅ гидроксиалкил,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}),$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}),$
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}),$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}),$
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}),$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}),$
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}),$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3),$
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3),$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2,$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3),$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2,$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3,$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3,$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2,$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2),$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3,$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3,$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3,$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(2\text{-окса-6-}$
азаспиро[3.3]гептанил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{пиперазинонил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{пиперазинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{пиперидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{пиримидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{пирролидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{тетрагидропиранил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{тетразолил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{тиазолил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{азепанил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{азетидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{диоксотiomорфолинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{морфолинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинонил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пирролидинонил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пирролидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{оксетанил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{пиперидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{пирролидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{циклопропил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{циклобутил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{циклогексил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{оксетанил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{циклопропил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{циклогексил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{циклопентил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{циклогексил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{циклогексил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{циклопропил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{циклопропил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{циклопропил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{тетрагидрофуранил})),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{циклопропил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{циклогексил})),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{тетрагидрофуранил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{пиперидинил})),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{пирролидинил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{морфолинил})),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперазинил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинил})),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{пирролидинил})),$ $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{азетидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{пиперидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{пирролидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{азетидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пиперидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{пирролидинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{диоксотiomорфолинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{имидазолил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{морфолинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{пиперазинил}),$ $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{пиперидинил}),$
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{пирролидинил}),$ $-\text{CH}_2(\text{циклопропил}),$

$-\text{CH}_2$ (диоксотетрагидропиранил), $-\text{CH}_2$ (имидазолил), $-\text{CH}_2$ (изоксазолил),
 $-\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{CH}_2$ (оксадиазолил), $-\text{CH}_2$ (оксазолил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил),
 $-\text{CH}_2$ (фенил), $-\text{CH}_2$ (пиразинил), $-\text{CH}_2$ (пиразолил), $-\text{CH}_2$ (пиридазинил),
 $-\text{CH}_2$ (пиримидинил), $-\text{CH}_2$ (тетразолил), $-\text{CH}_2$ (гиадиазолил), $-\text{CH}_2$ (тиазолил),
 $-\text{CH}_2$ (триазолонил), $-\text{CH}_2$ (триазолил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиразолил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиридазинил),
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиримидинил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (диоксоизотиазолидинил), $-\text{CH}(\text{CN})$ (оксетанил),
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (морфолинил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (морфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиадиазинанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиоморфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиоморфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксотиморфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперазинонил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперазинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пирролидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (циклопропил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (тетрагидрофуранил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (тетрагидропиранил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ (циклопентил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пиразолил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)$ (оксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклобутил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (оксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (тетрагидропиранил),
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (морфолинил) или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (фенил);

каждый R_4 независимо представляет собой F, -OH, C_{1-2} алкил или $-\text{OCH}_3$; или два R_4 , присоединенные к тому же атому углерода, образуют =O; или где, если m представляет собой по меньшей мере 2, два R_4 , каждый присоединенный к отличному атому углерода, смежному с атомом азота в пиперидинильном кольце, могут образовывать мостик $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, -CN, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-\text{OCH}_3$;

m представляет собой ноль, 1, 2, 3;

n представляет собой ноль; и

r представляет собой ноль, 1 или 2.

Второй аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I) или его соль, где

R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R_3 представляет собой

H , $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклобутил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклопропил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (метилоксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил), оксетанил,
 тетрагидропиранил, диоксотетрагидропиранил, $-\text{CH}_2$ (оксазолил), $-\text{CH}_2$ (пиразолил),
 $-\text{CH}_2$ (тетразолил), $-\text{CH}_2$ (триазолил), $-\text{CH}_2$ (метилтриазолил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиадиазинанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиоморфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (морфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (метоксизтиллипиперазинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (гидроксипиперидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пирролидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (гидроксипирролидинил), $-\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{C}(\text{O})$ (метилциклопропил),
 $-\text{C}(\text{O})$ (метилоксетанил) или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (морфолинил);

m представляет собой ноль;

n представляет собой ноль и

р представляет собой ноль, 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₃ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ цианоалкил, C₁₋₆ гидроксилалкил, C₁₋₃ гидроксифторалкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂;

каждый R₂ независимо выбран из F, Cl, -CN, -CH₃ или -CF₃,

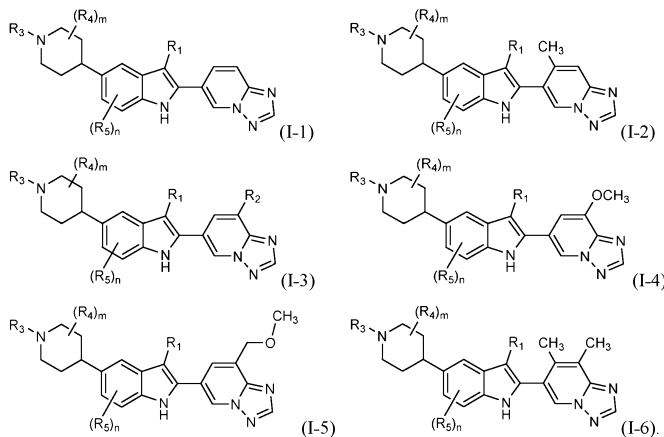
R₃ представляет собой -CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂ или -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

m представляет собой ноль;

n представляет собой ноль и

р представляет собой 1 или 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где соединение характеризуется одной из следующих структур:



В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂.

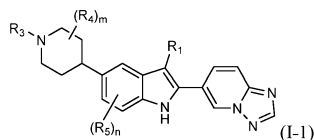
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R₃ представляет собой

H, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN,
 -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂,
 -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CN,
 -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂,
 -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(CH₃)₃,
 -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH₂,
 -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₃,
 -CH₂C(O)NH(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃,
 -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂C(O)NH(циклобутил), -CH₂C(O)NH(циклопропил),
 -CH₂C(O)NH(метилоксетанил), -CH₂C(O)N(CH₃)(циклопропил), оксетанил,
 тетрагидропиранил, диоксотетрагидропирианил, -CH₂(оксазолил), -CH₂(пиразолил),
 -CH₂(тетразолил), -CH₂(триазолил), -CH₂(метилтриазолил), -CH₂C(O)(2-окса-6-
 азаспиро[3.3]гептанил), -CH₂C(O)(азетидинил), -CH₂C(O)(диоксидотиадиазинанил),
 -CH₂C(O)(диоксидотиоморфолинил), -CH₂C(O)(морфолинил),
 -CH₂C(O)(метоксизтилпиперазинил), -CH₂C(O)(пиперидинил),
 -CH₂C(O)(гидроксипиперидинил), -CH₂C(O)(пирролидинил),
 -CH₂C(O)(гидроксипирролидинил), -C(O)(азетидинил), -C(O)(метилциклопропил),
 -C(O)(метилоксетанил) или -C(O)CH₂(морфолинил);

и R₁, R₂, R₄, R₅, m, n и р определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, -CN, -OH, C₁₋₂ алкил или -(CH₂)₀₋₁O(C₁₋₂ алкил); р представляет собой ноль, 1 или 2. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой -CH₃, -OCH₃ или -CH₂OCH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-1)



и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CHCH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых

R_3 представляет собой H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

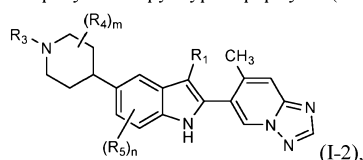
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1);
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (47);
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (51);
- (S)-1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-он (53);
- 6-(3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (121);
- 2-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (164);
- 2-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (240);

- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (241);
- 2-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (242);
- 6-(3-изопропил-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (350);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (351);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (352);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (353);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (354);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (355);
- 2-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол (356); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (358);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (359);
- 2-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (360);
- 3-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилизоксазол (361);
- 4-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-изопропилтриазол (362);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (363);
- 6-(5-(1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (364);
- 6-(5-(1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (365);
- 6-(5-(1-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (366);

- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (367);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((5-метокси-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (368);
- 5-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2,4-диметилтиазол (369);
- 4-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3,5-диметилизоксазол (370);
- 6-(5-(1-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (371);
- 4-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2,5-диметилноксазол (372);
- 6-(5-(1-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (373);
- 2-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол (374);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (375);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (376);
- 5-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол (377);
- 4-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилноксазол (378);
- 6-(5-(1-((1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (379);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (380);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (381);
- 6-(5-(1-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (382);
- 2-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилтиазол (383);
- 4-((4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)ноксазол (384);
- 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (536);
- 4-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он (601);
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этан-1-он (619) или
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(оксетан-3-ил)бутан-1-он (713).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-2):



и R₁, R₃, R₄, R₅, m и n определены в первом или во втором аспекте.

В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых

R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₃ представляет собой H, C₁₋₃-цианоалкил, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CN. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (3);

3-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропанонитрил (49);

2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамид (180);

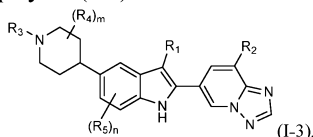
2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (181);

- 1-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (182);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамид (183);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-сульфонамид (184);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-сульфонамид (185);
- 1-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил (186);
- 1-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил (187);
- 3-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрил (188);
- N-(2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)метансульфонамид (189);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (190);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (191);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (441);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (442);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (443);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (444);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (445);
- 2-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол (446);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (447);
- 6-(5-(1-(1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7-метил-

- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (448);
 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (449);
 5-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол (450); 6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (451); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (452);
 3-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилизоксазол (453); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (454);
 4-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид (455);
 6-(5-(1-((4,6-диметокси-пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (456);
 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (457);
 2-((4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол (458);
 6-(5-(1-((1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (459);
 3-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-тиофен-1,1-диоксид (460); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиридазин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин ((461);
 3-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутанонитрил (462);
 6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (463);
 6-(3-изопропил-5-(1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (464);
 6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (465);
 6-(3-изопропил-5-(1-((5-метилпиазин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (466); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиазин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (467);

- 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (802);
 N-изопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (803);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (804);
 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (805);
 N-циклопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (806);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (807);
 N,N-диэтил-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (808);
 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (809);
 N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (810) или
 1-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он (885).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-3)



R_2 представляет собой $-CH_3$ или $-CD_3$; и

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CHCH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CHF_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой

H , C_{3-5} алкил, C_{2-3}

- фторалкил, C_{2-5} гидроксильный алкил, C_{1-3} цианоалкил, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$,
 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH(CH_3)_2)$,
 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$,
 $-CH(CN)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$,
 $-CH_2C(O)N(CH_2CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2OH)$,
 $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_2OH)(CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3)$,
 $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2SCH_3)$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2S(O)_2CH_3$,
 $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$,
 $-CH_2CH_2S(O)_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2N(CH_2CH_3)_2$,
 $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-C=N(NH_2)$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CN$,
 $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$,
 $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHC(CH_3)_3$,
 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$,
 $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$,
 $-C(O)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHS(O)_2CH_3$.

Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_2 представляет собой $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорид	(2);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид	(7);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил	(8);
3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрил	(9);
6-(5-(1-бутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(10);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид	(11);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	(12);
6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(26);
6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(27);

- 6-(3-изопропил-5-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло
[1,5-а]пиридин (28);
- 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,
5-а]пиридин (29);
- 6-(5-(1-((1H-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (30);
- 4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)метил)оксазол (31);
- 6-(5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-
метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (32);
- 6-(5-(1-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-
метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (33);
- 6-(5-(1-((1H-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (34);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил
-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (35);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (36);
- 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (37);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-
индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (46);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)этан-1-он (48);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (50);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (52);
- 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)-4-оксобутанонитрил (54);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)(1-метилциклопропил)метанон (55); (S)-азетидин-2-
ил(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-ил)метанон (56);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-

- индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (57);
 (S)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (58);
 (R)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он (59);
 (S)-3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (60);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (61);
 (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанон (64);
 2-этил-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)бутан-1-он (65);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он (68);
 2-(трет-бутиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (69);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(изопропиламино)этан-1-он (70);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2-метоксизтил)амино)этан-1-он (71);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(пропиламино)этан-1-он (72);
 2-(изопропил(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-
 -ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (73);
 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (74);
 N-циклопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (75);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (76);
 (S)-1-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (77);
 N-циклобутил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (78);

- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этан-1-он (79);
- N,N-диэтил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (80);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-пропилацетамид (81);
- (R)-1-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (82);
- (S)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (83);
- (R)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (84);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (85);
- 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (86);
- N-изопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (87);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (88);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (89);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (90);
- 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (91);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид (92);
- N-циклопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (93);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(тридейтерометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (117);
- 6-(3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (158);
- 6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]

пиридин	(161);
6-(5-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин	(165);
6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин	(166);
4-((2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)этил)сульфонил)морфолин	(167);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамид	(168);
2-циано-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5- ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид	(169);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)пропанонитрил	(170);
1-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил	(171-172);
6-(3-изопропил-5-(1-(2-(фенилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(173);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-сульфонамид	(174);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-сульфонамид	(175);
N-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)этил)метансульфонамид	(176);
6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(177);
6-(3-изопропил-5-(1-(3-(метилсульфонил)пропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8- метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(178);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)-[1,4'- бипиперидин]-1'-ил)этан-1-он	(179);
4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он	(243);
2-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1- ил)-N,N-диметилацетамид	(337);
2-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1- ил)-N-метилацетамид	(338);

- 6-(3-этил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (339);
- 2-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (340);
- 6-(3-этил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин (341);
- 1-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (342);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (343);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (344);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(тридейгерометил)- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (357);
- 6-(5-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (385);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (386);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)- 8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (387);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)этан-1-ол (388);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8 -метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (389);
- 3-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол (390);
- 3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (391);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (392);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (393);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил -[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (394);
- 3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)

пиперидин-1-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид (395); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (396);
 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)бутан-1-ол (397);
 6-(5-(1-(2,6-дифторбензил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]т
 риазоло[1,5-а]пиридин (398);
 6-(5-(1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-
 ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (399);
 (3,5-дифтор-4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-
 5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)метанол (400);
 3,5-дифтор-4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5
 -ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрил (401); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-5-
 илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (402);
 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)циклогексан-1-ол (403);
 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-
 ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (404);
 6-(5-(1-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-
 ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (405);
 4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)тиазол (406);
 4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)-5-метилтиазол (407);
 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)тиазол (408);
 6-(3-изопропил-5-(1-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8
 -метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (409);
 6-(5-(1-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-
 ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (410);
 4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазол (411); 6-(3-изопропил-5-(1-(пиридазин-3-
 илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (412);
 (2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)метанол (413);
 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-

метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(414);
6-(3-изопропил-5-(1-(2-метилпиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(415);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-карбонитрил	(416-417);
6-(3-изопропил-5-(1-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(418);
6-(3-изопропил-5-(1-(1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(419);
6-(5-(1-(1-(1Н-пиразол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(420);
6-(3-изопропил-5-(1-(1-(пиримидин-2-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(421);
6-(3-изопропил-5-(1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(422);
3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутанонитрил	(423);
6-(3-изопропил-5-(1-(5-метилпиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(424);
6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(425);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-тетразол-5-ил)этан-1-он	(426);
N,N-диэтил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-сульфонамид	(427);
6-(5-(1-(1-(бутилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(428);
6-(3-изопропил-5-(1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(429);
4-((2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)сульфонил)морфолин	(430);
6-(3-изопропил-5-(1-(1-(пиперидин-1-илсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(431);
3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пентан-1,5-диол	(432);
6-(3-изопропил-5-(1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-	

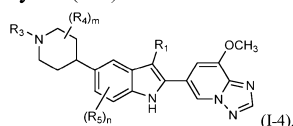
- метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (433);
- 6-(3-изопропил-5-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (434);
- 3-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-метилизоксазол (435);
- 5-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)триазол (436);
- 6-(3-изопропил-5-((1-метил-1Н-пирозол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (437);
- 6-(5-(1-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (438);
- 5-циклопропил-2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол (439);
- 2-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол (440);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (537); трет-бутил-
- (3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутил)карбамат (538); этил-
- 3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбоксилат (539);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (540-541);
- 6-(3-этил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (596);
- 6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (597);
- 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (602);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирозин-2-ил)этан-1-он (603);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-(пирозин-2-ил)циклопропил)метанон (604);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)этан-1-он (605);

- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этан-1-он (606);
- N-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)метансульфонамид (607);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(метилсульфонил)пропан-1-он (608);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((2-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (620);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанон (621);
- ((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (622);
- ((2S,3R)-3-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (623);
- ((2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (624);
- ((2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (625);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)((2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)метанон (626);
- ((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (627);
- 1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (628);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (703);
- 1-(4-(3-этил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (704);
- (R)-1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (705);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (706);
- (S)-1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (707);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)

пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он	(712);
2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(714);
2-(циклопропил(2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(715);
2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(716);
2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(717);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-((1-метилциклопропил)амино)этан-1-он	(768);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	(769);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-он	(770);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этан-1-он	(771);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этан-1-он	(772);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-он	(773);
(S)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(774);
(S)-2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(775);
(R)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(776);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-1-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он	(782);
1-(1,1-диоксидотиазолидин-3-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]	
пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(783-784);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)	
пиперидин-1-ил)-N-(2-(метилтио)этил)ацетамид	(785);
1-((2R,4R)-2-(гидроксиэтил)-4-метоксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-	
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он	(786);

- N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (787);
 N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (788);
 N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-пропилацетамид (789);
 (R)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (790);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид (791);
 N-(3-гидроксипропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (792);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (793);
 N-(2-(1-гидроксициклопентил)этил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (794);
 (R)-1-(3-(гидроксиметил)морфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (795);
 N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (796);
 (S)-1-(3-(гидроксиметил)морфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (797);
 (S)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (798);
 1-((2R,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (799);
 N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-метилбутил)ацетамид (800);
 N-циклопропил-N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (801);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он (882);
 3-(циклопропил(2-гидроксиэтил)(метил)-14-азанеил)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (883);
 3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (884) или
 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксимидамид (994).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-4) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-4)



и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой H , $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (5);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (21);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (22);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (23);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (24);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (25);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (44);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (45);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (62);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (63);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (67);
- 6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (156);
- 6-(3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (157);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (263);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (264);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-(метилсульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (265);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (266);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (329);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (330);
- 2-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (331);
- 6-(3-этил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (332);
- 2-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (333);
- 1-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (334);
- 2-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-

1-ил)-N,N-диметилацетамид	(335);
6-(3-этил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин	(336);
1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	(349);
4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-1,1-диоксид	(561);
6-(5-(1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(562-564);
(R)-3-((4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)метил)морфолин	(565);
6-(3-изопропил-5-(1-(3-метилоксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(566);
3-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил	(567);
6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(568-569);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин	(570);
6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	(598);
6-(3-этил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин	(600);
(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон	(663);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он	(664);
4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-4-оксобутан-1-сульфонамид	(665);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-он	(666);
3-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	(667);
1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этан-1-он	(668);

3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (669);

(S)-1-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (670);

1-(3-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-он (671);

(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)метанон (672);

1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он (673);

((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (674);

(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)((2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-ил)метанон (675);

(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)метанон (676);

4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он (677);

4-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он (678);

(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилпирролидин-3-ил)метанон (679);

2-(диметиламино)-1-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (701);

1-(4-(3-этил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (702);

1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-метоксиэтил)амино)этан-1-он (780);

1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-метилоксетан-3-ил)амино)этан-1-он (781);

2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид (854); трет-бутил-

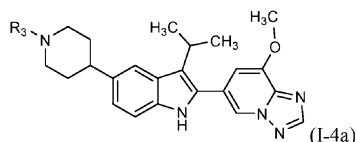
3-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)азетидин-1-карбоксилат (855);

2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)

- пиперидин-1-ил)-N-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид (856);
 N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (857);
 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (858);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
 ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (859);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-(1-метилциклобутил)ацетамид (860);
 N-((3-этилоксетан-3-ил)метил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (861);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-((3-метилоксетан-3-ил)метил)ацетамид (862);
 (R)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (863);
 1-(3-фторазетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-
 ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (864);
 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (865);
 4-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)ацетил)пиперазин-2-он (866);
 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (867);
 (R)-1-(3-фторпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (868);
 1-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (869);
 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H
 -индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (870);
 (R)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-1-(3-метилморфолино)этан-1-он (871);
 1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (872);
 1-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (873);
 (S)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (874);
 (S)-1-(3-фторпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (875);
 2-(4-(4-фтор-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
 ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (991);
 6-(4-фтор-5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]
 триазоло[1,5-а]пиридин (992) или
 6-(5-(1-(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-1H-индол-2-
 ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (993).

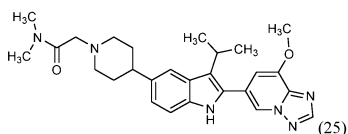
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-4) или его соли, где R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂; m представляет собой ноль; n представляет собой ноль и R₃ определен в первом аспекте или во втором аспекте. Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются

структурой формулы (I-4a)



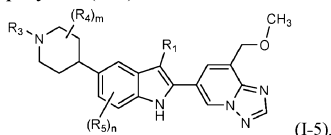
В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, где каждый R_x независимо представляет собой H или $-CH_3$ и каждый R_y независимо представляет собой H или $-CH_3$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ или $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

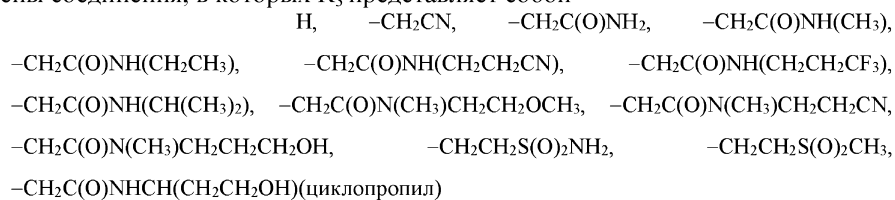


В настоящий вариант осуществления включен 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (25). Также в настоящий вариант осуществления включена одна или несколько солей 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-5)



и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой



Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$.

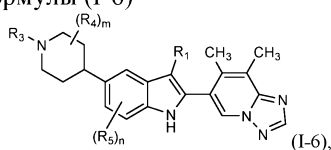
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло
[1,5-а]пиридин (6);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (198);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (199);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-
(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (200);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (201);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (202);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-
ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамид (203);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-
ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (470);

- 6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (471);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(3-метилоксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (472);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (473);
- 2-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)изотиазолидин-1,1-диоксид (474);
- N-(2-цианоэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (811);
- (S)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (812);
- 1-(1,1-диоксидо-1,2,4-тиадиазинан-4-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (813);
- N-(3-гидроксипропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (814);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамид (815);
- N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (816);
- N,N-диэтил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (817);
- N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (818);
- N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (819);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилацетамид (820);
- N-изопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (821);
- 1-((2R,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (822);
- (S)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (823);

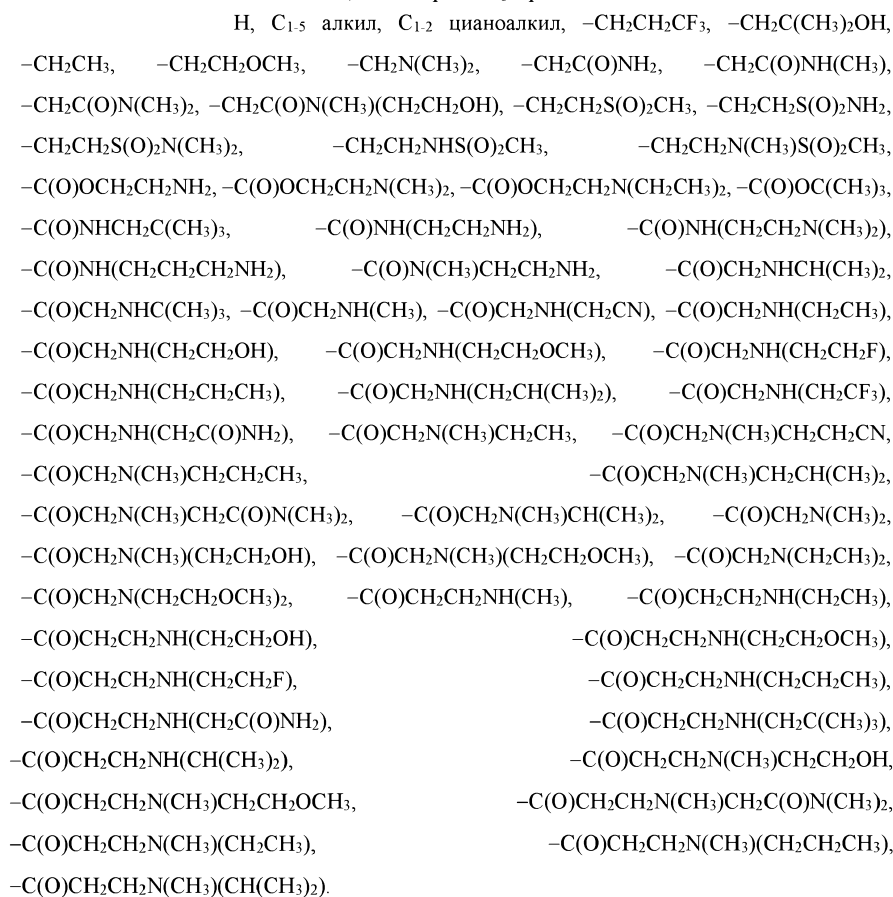
- 1-((2R,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (824);
- N-этил-N-(2-гидроксиэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (825);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он (826);
- 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (827);
- N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (828);
- (R)-1-(3-(гидроксиметил)морфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (829);
- 1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (830);
- 1-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (831);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)ацетамид (832);
- 1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (833);
- N-(1-циклопропил-3-гидроксипропил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (834);
- (R)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (835);
- N-(2-(1Н-пиразол-4-ил)этил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (836);
- 1-((2R,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (837);
- 1-(2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)азетидин-3-карбонитрил (838);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (839);
- 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (840);
- 1-((2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (841) или
- N-(2-цианоэтил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (842).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-6)



и R₁, R₃, R₄, R₅, m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂ или -CH₂CHF₂. В настоящий

вариант осуществления включены соединения, в которых R₃ представляет собой



Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой -CH(CH₃)₂.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение представляет собой

- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (4);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил (13);
- 3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрил (14);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (15);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (16);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (17);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (18);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамид (19);
- 4-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид (20);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (38);
- 6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (39);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (40);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (41);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (42);

- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (43);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (66);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (110);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (124);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (125);
- N-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)метансульфонамид (204);
- N-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-N-метилметансульфонамид (205);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-сульфонамид (206);
- 2-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)изотиазолидин-1,1-диоксид (475);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-метилоксетан-3-ил)ацетонитрил (476);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он (477);
- 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (478);
- 6-(5-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (479);
- 6-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (480);
- 6-(3-изопропил-5-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (481);
- 6-(5-(1-этилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (482);
- 5-((4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он (483);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-

- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин(484);
 6-(3-изопропил-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло
 [1,5-а]пиридин (485);
 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]
 триазоло[1,5-а]пиридин (486); трет-бутил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (609);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он (610);
 2-(бис(2-метоксиэтил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (718);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он (719);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диметилморфолино)этан-1-он (720);
 1-(1-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-ил)-2-этилбутан-1-он (721);
 (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (722);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(изобутил(метил)амино)этан-1-он (723);
 1-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-карбоксамид (724);
 4-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-2-он (725);
 3-((2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пропанонитрил (726);
 2-(циклопентиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (727);
 2-(циклогексиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (728);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((4-гидроксициклогексил)амино)этан-1-он (729);
 2-((циклогексилметил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (730);

- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)аминоэтан-1-он (731);
- 2-(трет-бутиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (732);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(неопентиламино)этан-1-он (733);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пропиламино)этан-1-он (734);
- (R)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он (735);
- (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он (736);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изопропиламино)этан-1-он (737);
- (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-он (738);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-фторэтил)амино)этан-1-он (739);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этан-1-он (740);
- 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (741);
- 2-(циклопропиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (742);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-метоксиэтил)амино)этан-1-он (743);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (744);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (745);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изобутиламино)этан-1-он (746);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)этан-1-он (747);
- 2-((2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)

пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)ацетамид (748);
 (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-он (749);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-он (750);
 2-(циклогексил(метил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (751);
 2-((2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)ацетонитрил (752);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он (753);
 2-(азепан-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (754);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он (755);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-он (756);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)этан-1-он (757);
 2-((циклопропилметил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (758);
 2-((2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (759);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2-метоксизтил)(метил)амино)этан-1-он (760);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этан-1-он (761);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(метил(пропил)амино)этан-1-он (762);
 2-(диэтиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1
 Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (763);
 2-(циклобутиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (764);
 2-(азетидин-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1
 Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (765);

- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-он (766);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изопропил(метил)амино)этан-1-он (767);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (843);
- 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (844);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)этан-1-он (845);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид (846);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(1,1-диоксидотиоморфолино)этан-1-он (847);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид (848);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этан-1-он (849);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-((4-гидроксициклогексил)амино)пропан-1-он (886);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)пропан-1-он (887);
- (R)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропан-1-он (888);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-((2-гидроксиэтил)амино)пропан-1-он (889);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пропиламино)пропан-1-он (890);
- 2-((3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)ацетамид (891);
- 3-((циклопропилметил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (892);
- 3-(азетидин-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (893);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)

- пиперидин-1-ил)-3-(этил(метил)амино)пропан-1-он (894);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(метил(пропил)амино)пропан-1-он (895);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(изопропил(метил)амино)пропан-1-он (896);
 2-((3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)(метил)амино)-N,N-диметилацетамид (897);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пропан-1-он (898);
 (R)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-1-он (899);
 3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-
 изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (900);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-((2-метоксиэтил)амино)пропан-1-он (901);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он (902);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(этиламино)пропан-1-он (903);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он (904);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(метиламино)пропан-1-он (905);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(2,6-диметилморфолино)пропан-1-он (906);
 1-(3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (907);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)пропан-1-он (908);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он (909);
 3-(азепан-1-ил)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (910);
 (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-3-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он (911);

- 1-(3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперидин-4-карбоксамид (912);
- 4-(3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперазин-2-он (913);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)пропан-1-он (914);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(4-метоксипиперидин-1-ил)пропан-1-он (915);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он (916);
- (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он (917);
- 3-(циклобутиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (918);
- 3-(циклопентиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (919);
- 3-(циклогексиламино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (920);
- (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропан-1-он (921);
- (S)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-1-он (922);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропан-1-он (923);
- 3-(циклогексил(метил)амино)-1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (924);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-((2-фторэтил)амино)пропан-1-он (925);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(неопентиламино)пропан-1-он (926); азетидин-3-ил-
- 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (927); 2-аминоэтил-
- 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (928); (R)-пирролидин-3-ил-
- 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)

пиперидин-1-карбоксилат (929); пиперидин-3-ил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (930); (S)-пирролидин-3-ил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (931); пиперидин-3-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (932); (S)-пирролидин-2-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (933); 3-аминопропил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (934); пиперидин-4-ил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (935); пиперидин-4-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (936); пирролидин-2-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (937-938); (R)-пирролидин-3-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (939); пирролидин-3-ил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (940); азетидин-3-илметил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (941); (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (942); 2-(диметиламино)этил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (943); 2-(1Н-имидазол-1-ил)этил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (944); 1-изопропилпирролидин-3-ил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (945); 2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (946); 2-(пиперидин-1-ил)этил-
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-карбоксилат (947); 2-(пирролидин-1-ил)этил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (948); 2-(диэтиламино)этил

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (949); (1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)метил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (950); 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (951); 2-морфолиноэтил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (952); (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (953); 1-метилпирролидин-3-ил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (954); 1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (955); 1-пропилазетидин-3-ил-

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (956);

(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (957);

(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон (958);

N-(3-аминопропил)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид (959);

(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(октагидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)метанон ((960);

(R)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (961);

N-(2-аминоэтил)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид (962);

4-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-1-метилпиперазин-2-он (963);

4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пиперидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (964);

(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)

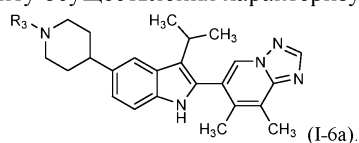
- пиперидин-1-ил)(4-пропилпиперазин-1-ил)метанон (965);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пиперидин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксамид (966);
 (3-аминозетидин-1-ил)(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанон (967);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (968);
 (4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон (969);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-1-карбоксамид (970);
 (S)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (971);
 N-(2-аминоэтил)-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (972);
 (4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-изопропилпиперазин-1-ил)метанон (973);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксамид (974);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-((1-(2-метоксизтил)пирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (975);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксамид (976);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксамид (977);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-карбоксамид (978);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиперидин-1-карбоксамид (979);
 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксамид (980);
 6-(3-изопропил-5-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (986);
 1-(6-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамин (987);
 1-(2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)-N,N-диметилметанамин (988) или
 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (989).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-6) или его соли, где R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

m представляет собой ноль; n представляет собой ноль и

R_3 определен в первом аспекте или во втором аспекте.

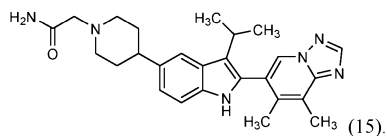
Соединения по настоящему варианту осуществления характеризуются структурой формулы (I-6а)



В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_y)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_z$, где каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$ и каждый R_y независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в

которых R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

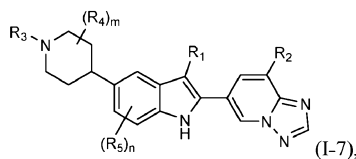
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из



В настоящий вариант осуществления включен

2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (15). Также в настоящий вариант осуществления включена одна или несколько солей 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид (15).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-7)



где R_2 представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-3} гидроксиалкил, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2$ (фенил), $-\text{NHS}(\text{O})_2$ (циклопропил), циклопропил, морфолинил, метилпиперазинил или диоксотиморфолинил; и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой H, C_{3-4} алкил, C_{1-2} цианоалкил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{L}_1-\text{A}$;

L_1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ и A представляет собой циклопропил, диоксоизотиазолидинил, диоксотетрагидротиопиранил, морфолинил, оксетанил, пиперидинил, пиразинил, пиразолил, пиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолил или триазолил, каждый замещен $-\text{L}_2-\text{R}_a$;

L_2 представляет собой связь и

R_a представляет собой H, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCH}_3$.

Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

m представляет собой ноль и n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

8-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (94);

8-изопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (95);

8-(этоксиметил)-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (99);

2-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (100);

1-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (103);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-

индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (111); 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (112); (6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (113); 2-((6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этан-1-ола (114); 2-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (115); 2-((6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этилацетата (116); 8-хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (118); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (128); 8-этокси-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (132); 8-изобутоксид-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (136); 4-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)морфолина (143); N-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амина (144); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амина (145); 1-((6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола (146); N-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)циклопропансульфонамида (147); 4-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (148); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (149); 8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (151); N-бензил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амина (159); 8-(дифторметокси)-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (160); 2-(4-(2-(8-этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (163); 2-(4-(2-(8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (193); 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (194); 2-(4-(2-(8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (195);

2-(4-(2-(8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (196); 2-(4-(2-(8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (197); 3-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрила (211); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (212); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (213); 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (214); N-(2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)метансульфонамида (215); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (216); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (217); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамида (218); N-(2-(4-(2-(8-циано-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)метансульфонамида (220); 6-(5-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (221); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (222); 6-(5-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (223); 2-(4-(2-(8-циано-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (224); 2-(4-(2-(8-(1-гидроксиэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (225); 2-(4-(2-(8-(цианометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (228); 2-(4-(2-(8-(1-гидроксиэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (229); 2-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (231); 2-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (232); (6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]

триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (233); 2-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (234); 3-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)оксетан-3-карбонитрила (235); 2-(4-(2-(8-(2-гидроксиэтокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (236); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (250); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (251); 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (252); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (253); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (254); 2-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (268); 2-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (269); 1-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (270); 2-(4-(2-(8-изобутоксид-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (278); 2-(4-(2-(8-изобутоксид-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (279); 2-(4-(2-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (280); 2-(4-(2-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (281); 1-(4-(2-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (282); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-морфолино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (291); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-морфолино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (292); 2-(4-(2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (293); 2-(4-(2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (294); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (295); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)

-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (296); 2-(4-(2-(8-(этиламино)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (297); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-((2,2,2-трифторэтил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (298); 2-(4-(3-изопропил-2-(8-((2,2,2-трифторэтил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (299); 2-(4-(2-(8-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (300); 2-(4-(2-(8-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (301); 2-(4-(2-(8-(циклопропансульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (307); 2-(4-(2-(8-(1,1-диоксидотиоморфолино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (308); 2-(4-(2-(8-(1,1-диоксидотиоморфолино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (309); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (310); 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (311); 2-(4-(2-(8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (319); 2-(4-(2-(8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (320); 8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (321); 1-(4-(2-(8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (322); 2-(4-(2-(8-(дифторметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (347); 2-(4-(2-(8-(бензиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (348); 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (468); 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]

триазоло[1,5-а]пиридина (469);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (490);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (491);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (492);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (493);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (494);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (495);
 4-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (496);
 2-(6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (497);
 2-(2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)изотиазолидин-1,1-диоксида (498);
 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (500);
 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбонитрила (501); 1-(6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (502);
 1-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (503);
 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)ацетонитрила (506);
 (6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (510); (6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (511);
 (6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (512);
 (6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (513); 4-(4-(2-(8-(гидрокси-метил)-[1,2,4]триазоло

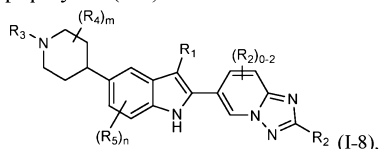
[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (514); (6-(3-изопропил-5-(1-((2-метоксипиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (515); (6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-пирозол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (516); (6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-5-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (517); (6-(5-(1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (518); (6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (519); (6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (520); (6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (521); (6-(3-изопропил-5-(1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (522); (6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (523); (6-(3-изопропил-5-(1-(5-метилпиразин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (524); 2-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (525); 2-(6-(3-изопропил-5-(1-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (526); 2-(6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (527); 2-((6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этилацетата (528); 2-((6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этан-1-ола (529-530); 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (549); 4-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (550); 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (551);

- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (552);
- 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (553);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (554);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(3-метилоксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (555);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (556-557);
- 8-этокси-6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (571);
- 8-этокси-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (572);
- 4-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (573);
- 4-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)морфолина (581);
- 8-этил-6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (582);
- 8-этил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (583);
- 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (584);
- 8-изопропил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (585);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-амин (586);
- N-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)циклопропансульфонамида (590);
- 4-(6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)гиоморфолин-1,1-диоксида (591);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (592);
- 8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-

- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (593);
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-(8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (640);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (641);
 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (642);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксизэтан-1-она (643);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она (644);
 (4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона (645);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (646);
 3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (647);
 3,3,3-трифтор-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (648);
 3-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (649);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-метилтиазол-4-ил)этан-1-она (650);
 3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (651);
 2-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (652);
 (4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-(трифторметил)циклопропил)метанона (653);
 (4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(оксетан-3-ил)метанона (654);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-она (655);
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (680);

- 1-(4-(2-(8-этокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (681);
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-(8-изобутоксид-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (684);
 (S)-1-(4-(2-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-она (685);
 1-(4-(2-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (686);
 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-морфолино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (690);
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-(8-(1,1-диоксидотиоморфолино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (691);
 1-(4-(2-(8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (696);
 1-(4-(2-(8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (697);
 2-(изопропил(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (777);
 2-(этил(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (778);
 2-(циклопропил(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (779);
 2-(4-(2-(8-(2-гидроксипропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (850) и
 2-(4-(2-(8-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (990).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-8)



где каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, $-NH_2$, C_{1-2} алкил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, циклопропил или морфолинил; и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CHF_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой H, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ или $-L_1-A$; L_1 представляет собой $-CH_2-$, $-C(O)-$ или $-CH_2C(O)-$ и A представляет собой диоксотетрагидропиранил, диоксотиоморфолинил, имидазоллил, морфолинил, оксетанил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен $-L_2-R_a$ и от нуля до 1 R_b , L_2 представляет собой связь; R_a представляет собой H, $-OH$, $-CH_3$ или $-C(O)OC(CH_3)_3$ и R_b представляет собой $-OH$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$; m представляет собой ноль и n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

- 8-хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (96);
- 8-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (97);
- 6-(3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперидин-2-амина (109);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (120);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (122);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (124);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (125);
- 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (126);
- 7-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (127);
- 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина (133);
- 8-(дифторметокси)-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]

триазоло[1,5-а]пиридина	(134);
8-этокси-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина	(135);
8-хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,7-диметил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина	(138);
8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина	(141);
6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина	(142);
4-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-8-ил)морфолина	(150);
6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-8-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина	(153);
6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина	(154);
6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина	(155);
6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина	(162);
2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(237);
2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(238);
1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола	(239);
2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(244);
2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(245);
1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола	(246);
2-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(247);
2-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(248);

- 1-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (249);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (255);
- 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (256);
- 2-(4-(2-(2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (257);
- 2-(4-(2-(2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (258);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (259);
- 2-(4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (260);
- 2-(4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (261);
- 1-(4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (262);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (271);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (272);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (273);
- 2-(4-(2-(8-(дифторметокси)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (274);
- 2-(4-(2-(8-(дифторметокси)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (275);
- 2-(4-(2-(8-этокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (276);
- 2-(4-(2-(8-этокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (277);
- 2-(4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (283);
- 1-(4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)

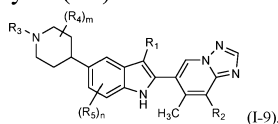
- пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (284);
 2-(4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (285);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (312);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (313);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (314);
 2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-8-морфолино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол
 -5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (315);
 2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-8-морфолино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол
 -5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (316);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н
 -индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (317);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н
 -индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (318);
 2-(4-(2-(8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (323);
 1-(4-(2-(8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (324);
 2-(4-(2-(8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (325);
 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-
 ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (345);
 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-
 ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (346);
 2-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амина (531);
 6-(3-изопропил-5-(1-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-
 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (532);
 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло
 [1,5-а]пиридина (533);
 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]
 триазоло[1,5-а]пиридина (534);

- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (535);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (542);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (543);
- 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (544);
- 4-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (545);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (546);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (547);
- 4-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (548);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (558);
- 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (559);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-пирозол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (560);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (574);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (575-576);
- 8-этил-6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (577);
- 8-этил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (578);
- 8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (594);
- 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (599);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-

- индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (612);
 (R)-3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (613);
 3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-она (614);
 ((2S,3R)-3-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанона (615);
 ((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанона (616);
 (S)-3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (617);
 1-(4-(3-изопропил-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (618);
 1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (629);
 1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (630);
 (S)-1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксибутан-1-она (631);
 1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-она (632);
 (R)-1-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксибутан-1-она (633); трет-бутил-
 (2S,3R)-2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-гидроксипирролидине-1-карбоксилата (634);
 (4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)((2S,3R)-3-гидроксипирролидин-2-ил)метанона (635);
 (4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)((2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил)метанона (636);
 (S)-1-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксибутан-1-она (637);
 1-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (638);
 1-(4-(2-(2,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (639);

- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (656);
- (R)-1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (657);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-она (658);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (659);
- 1-(4-(2-(2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (660);
- 1-(4-(2-(2,5-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (661);
- 1-(4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (662);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (682);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (683);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (687);
- 1-(4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (688);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (692);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (693);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилпиперидин-4-ил)метанона (694);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (695);
- 1-(4-(2-(8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (698);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (708);
- (S)-1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (709);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-3-метилбутан-1-она (710);
- 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (711);
- 2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (851);
- 2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (852) и
- 2-(4-(2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(1,1-диоксидотиоморфолино)этан-1-она (853).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-9)



где R_2 представляет собой F, Cl, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или циклопропил; и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{L}_1-\text{A}$; L^1 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ и A представляет собой азетидинил, диоксотиморфолинил, морфолинил, оксетанил, тетрагидропиранил или триазолил, каждый замещен $-\text{L}_2-\text{R}_a$; L_2 представляет собой связь; R_a представляет собой H или $-\text{CH}_3$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; m представляет собой ноль и n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

трет-бутил-

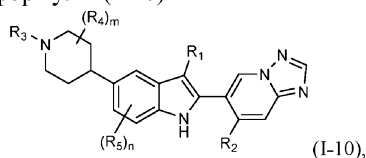
4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)
пиперидин-1-карбоксилата (98);
6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]

триазоло[1,5-а]пиридина	(101);
8-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(102);
(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола	(104);
8-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(106);
8-фтор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(107);
8-хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(119);
6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(140);
8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(152);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(219);
2-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(226);
2-(4-(2-(8-(гидроксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила	(227);
2-(4-(2-(8-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(286);
1-(4-(2-(8-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола	(287);
2-(4-(2-(8-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(288);
2-(4-(2-(8-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(289);
8-хлор-6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина	(290);
2-(4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида	(302);
2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида	(303);

- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (304);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (305);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (306);
- 2-(4-(2-(8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (326);
- 2-(4-(2-(8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (327);
- 1-(4-(2-(8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (328);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (499);
- (6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (504);
- (6-(5-(1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола (505);
- 8-фтор-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (507);
- 8-хлор-6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (579);
- 8-хлор-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (580);
- 8-этил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (587);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (588);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(3-метилоксетан-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (589);
- 8-циклопропил-6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (595);
- 1-(4-(2-(8-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (689);
- 1-(4-(2-(8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-

- индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (699);
 1-(4-(2-(8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (700);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-((3-метилоксетан-3-ил)метил)ацетамида (876);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамида (877);
 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (878);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (879);
 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (880) и
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (881).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-10)

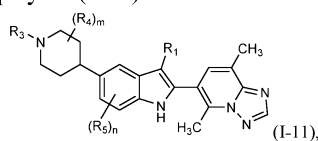


где R_2 представляет собой $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-CH_2OH$ и R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой H , $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (триазолил) или оксетанил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$; m представляет собой ноль и n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

- (6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метанола (108);
 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (131);
 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (192);
 2-(4-(2-(7-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (230);
 2-(4-(3-изопропил-2-(7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (267);
 (6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метанола (508) и
 (6-(3-изопропил-5-(1-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метанола (509).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение характеризуется структурой формулы (I-11)



где R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m и n определены в первом или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH(CH_3)_2$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ (метилтриазилил), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, диоксотетрагидропириранил, оксетанил или тетрагидропириранил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; m представляет собой ноль и n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

- 2-(4-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (207);
- 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (208);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (209);
- 2-(4-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (210);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (487);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (488);
- 4-(4-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (489) и
- 1-(4-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (611).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

2-(6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)ацетонитрила (105) и

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (123);

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где указанное соединение выбрано из

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорида (2);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (3);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (4);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (5);

6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (6);

2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (7);

2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (8);

3-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрила (9);

6-(5-(1-бутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (10);

- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (11);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (12);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (13);
- 3-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропанонитрила (14);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (15);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (16);
- 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (17);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (18);
- 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-сульфонамида (19);
- 4-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (20);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (21);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (22);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (23);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (24);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (25);
- 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (26);
- 6-(3-изопропил-5-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (27);
- 6-(3-изопропил-5-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло

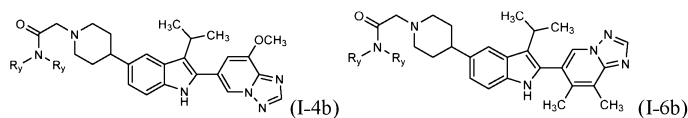
- [1,5-а]пиридина (28);
 6-(5-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло
 [1,5-а]пиридина (29);
 6-(5-(1-((1Н-пирозол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (30);
 4-((4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперидин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)метил)оксазола (31);
 6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-
 метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (32);
 6-(5-(1-((4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-
 метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (33);
 6-(5-(1-((1Н-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (34);
 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил
 -[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (35);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперидин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (36);
 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперидин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида (37);
 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]
 триазоло[1,5-а]пиридина (38);
 6-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-
 диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (39);
 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-
 диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (40);
 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиперидин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (41);
 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-
 ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (42);
 6-(3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-
 ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (43);
 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]
 триазоло[1,5-а]пиридина (44);
 6-(3-изопропил-5-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-
 метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (45);

- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (46);
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (47);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (48);
- 3-(4-(3-изопропил-2-(7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропанонитрила (49);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (50);
- 1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (51);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она (52);
- (S)-1-(4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (53);
- 4-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутанонитрила (54);
- (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(1-метилциклопропил)метанона (55); (S)-азетидин-2-ил(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метанона (56);
- 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (57);
- (S)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (58);
- (R)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-она (59);
- (S)-3-гидрокси-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (60);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (61);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (62);
- 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)

- пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она (63);
 (4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанона (64);
 2-этил-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)бутан-1-она (65);
 1-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (66);
 2-(диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н
 -индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (67);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-она (68);
 2-(трет-бутиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н
 -индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (69);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(изопропиламино)этан-1-она (70);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-((2-метоксиэтил)амино)этан-1-она (71);
 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-2-(пропиламино)этан-1-она (72);
 2-(изопропил(метил)амино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6
 -ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (73);
 1-(1,1-диоксидо-1,2,4-гиадазинан-4-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло
 [1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (74);
 N-циклопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (75);
 N-этил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (76);
 (S)-1-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]
 пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (77);
 N-циклобутил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-
 индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (78);
 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)
 пиперидин-1-ил)-1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этан-1-она (79);
 N,N-диэтил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5
 -ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (80);

- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-пропилацетамида (81);
- (R)-1-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (82);
- (S)-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (83);
- (R)-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (84);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (85);
- 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (86);
- N-изопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (87);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-она (88);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (89);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (90);
- 1-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (91);
- 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамида (92) и
- N-циклопропил-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (93).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; каждый R_2 независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$; R_3 представляет собой $-(\text{CR}_x\text{R}_y)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$; m представляет собой ноль, n представляет собой ноль, p представляет собой 1 или 2; каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$ и каждый R_y независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, характеризующиеся структурой формулы (1-4b) или формулы (1-6b), в которой каждый R_y представляет собой H или $-\text{CH}_3$



Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных признаков. Настоящее изобретение охватывает все отмеченные комбинации аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению. Является понятным, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любым или всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта

осуществления. В свою очередь различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в настоящей области техники условному обозначению $\text{---}\overset{\text{~}}{\text{~}}\text{---}$ использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемые в настоящем описании термины "гало" и "галоген" относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, "C₁₋₆алкил" означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "фторалкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что "C₁₋₄ фторалкил" включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "хлоралкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами хлора. Например, подразумевается, что "C₁₋₄ хлоралкил" включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами хлора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CCl₃ и -CH₂CCl₃.

Термин "цианоалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, "цианоалкил" включает в себя -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄ цианоалкил.

Термин "аминоалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминными группами. Например, "аминоалкил" включает в себя -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ и C₁₋₄ аминоалкил.

Термин "гидроксиалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает в себя -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и C₁₋₄ гидроксиалкил.

Термин "гидроксифторалкил" включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью с одной или несколькими гидроксильными группами и один или несколько атомов фтора. Например, "гидроксифторалкил" включает в себя -CHFCH₂OH, -CH₂CHF(C(CH₃)₂)OH и C₁₋₄ гидроксифторалкил.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из не

ароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа "С", то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "С₃-С₆ циклоалкил" означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе (-ОСН₃). Например, "С₁₋₃ алкокси" означает алкоксигруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-О-). Например, предусмотрено что "С₁₋₄ фторалкокси" включает в себя С₁, С₂, С₃ и С₄ фторалкоксигруппы.

Используемый в настоящем описании термин "алкоксиалкокси" относится к алкоксигруппе, присоединенной через свой атом кислорода к атому углерода во второй алкоксигруппе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксиметоксигруппа (-ОСН₂ОСН₃). Например, "С₂₋₄ алкоксиалкокси" означает алкоксиалкоксигруппы с двумя-четырьмя атомами углерода, такие как -ОСН₂ОСН₃, -ОСН₂СН₂ОСН₃, -ОСН₂ОСН₂СН₃ и -ОСН₂СН₂ОСН₂СН₃.

Используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых тел.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отдельные сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (I) ("в основном чистое"), которую затем использовали или составляли, как описано в настоящем изобретении. Такие "в основном чистые" соединения формулы (I) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к TLR7/8/9, или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как SLE, IBD, рассеянный склероз (MS), синдром Шегрена и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение

болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и предусматривает: (а) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (б) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (с) облегчение болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как $-\text{CD}_3$.

Полезность

Иммунная система человека развивалась, чтобы защищать организм от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы гарантируют, что различные клеточные компоненты иммунной системы направленно воздействуют на чужеродные вещества или организмы, не вызывая постоянного или значительного ущерба для индивидуума. Хотя инициирующие события в настоящее время не совсем понятны, при состояниях аутоиммунного заболевания иммунная система направляет свой воспалительный ответ на органы-мишени больного. Различные аутоиммунные заболевания, как правило, характеризуются преобладающим или первоначальным поражением органа-мишени или тканей; таких как сустав в случае ревматоидного артрита, щитовидная железа в случае тиреоидита Хашимото, центральная нервная система в случае рассеянного склероза, поджелудочная железа в случае сахарного диабета типа I и кишечник в случае воспалительного заболевания кишечника.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют передачу сигналов через Toll-подобный рецептор 7 или 8, или 9 (TLR7, TLR8, TLR9), или их комбинации. Соответственно, соединения формулы (I) применимы для лечения состояний, связанных с ингибированием передачи сигналов через один или несколько TLR7, TLR8 или TLR9. Такие состояния включают в себя связанные с рецептором TLR7, TLR8 или TLR9 заболевания, при которых содержание цитокинов модулируется вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают в себя: (а) предотвращение или задержку возникновения патологического состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к патологическому состоянию, но у него еще не диагностировано его наличие; (б) ингибирование патологического состояния, то есть прекращение его развития; и/или (с) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или патологического состояния и/или облегчение, улучшение, уменьшение или лечение заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Принимая во внимание активность в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9, соединения формулы (I) применимы для лечения следующих связанных с семейством рецепторов TLR7, TLR8 или TLR9 заболеваний, но без ограничения, таких воспалительных заболеваний, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, бронхиальная астма, болезнь трансплантат против хозяина, отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; таких аутоиммунных заболеваний, как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка, псориаз; аутовоспалительных заболеваний, включая в себя криопирин-связанные периодические синдромы (CAPS), связанный с TNF рецептором периодический синдром (TRAPS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), развившаяся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагра, подагрический артрит; метаболических заболеваний, включая в себя сахарный диабет типа 2, атеросклероз, инфаркт миокарда, таких разрушающих костных нарушений, как связанное с резорбцией кости заболевание, остеоартрит, остеопороз, множественное нарушение костной ткани, связанное с миеломой; таких пролиферативных нарушений, как острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз; таких ангиогенных нарушений, как ангиогенные нарушения, включающие в себя солидные опухоли, окулярную неоваскуляцию и инфантильные гемангиомы; таких инфекционных заболеваний, как сепсис, септический шок и шигеллез; таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, таких онкологических и вирусных заболеваний, как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV-ретинит, СПИД соответственно.

Более конкретно, специфические состояния или заболевания, которые можно лечить посредством соединений по настоящему изобретению, включают в себя, без ограничения, панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, синдром расстройства дыхания у взрослых, хроническое

обструктивное заболевание легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреозит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, atopический дерматит, хронический активный гепатит, миастению, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь трансплантат против хозяина, индуцированную эндотоксином воспалительную реакцию, туберкулез, атеросклероз, дегенерацию мышц, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит, краснуху, острый синовит, связанные с бета-клетками поджелудочной железы заболевания; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную форму малярии, хроническое воспаление легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание резорбции кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, вызванную инфекцией кахексию, келоидные образования, образование рубцовой ткани, язвенный колит, повышение температуры, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральную ишемию или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, включая в себя солидные опухоли, окулярную неоваскуляцию и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая в себя острую гепатитную инфекцию (включая в себя гепатит А, гепатит В и гепатит С), HIV-инфекцию и ретинит CMV, AIDS, ARC или злокачественные опухоли и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при сердечных приступах, органическую гипоксию, гиперплазии сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояние, связанное с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, и обыкновенную пузырчатку. Согласно этому варианту осуществления включены способы лечения, при которых состояние выбирают из волчанки, включая в себя волчаночный нефрит и системную красную волчанку (СКВ), болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и обыкновенной пузырчатки. Также включены способы лечения, при которых состояние выбирают из ишемически-реперфузионного повреждения, включая в себя ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга, вызванное инсультом, и ишемически-реперфузионное повреждение сердца, вызванное инфарктом миокарда. Другой способ лечения представляет собой тот, при котором состояние представляет собой множественную миелому.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) применимы для лечения рака, включая в себя макроглобулинемию Вальденстрема (WM), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузную В-крупноклеточную лимфому кожи и первичную лимфому ЦНС.

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцируемых провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS2), также называемая циклооксигеназой-2 (COX-2), IL2, IL6, IL2, хемокины. Соответственно дополнительные состояния, связанные с TLR7/8/9, включают в себя отек, анальгезию, лихорадку и боль, такую как нервно-мышечная боль, головная боль, боль, вызванная раком, зубная боль и боль при артрите. Соединения по настоящему изобретению также могут применяться для лечения вирусных инфекций в ветеринарии, таких как лентивирусные инфекции, включая в себя, но без ограничения, вирус инфекционной анемии лошадей, или ретровирусные инфекции, включая в себя вирус кошачьего иммунодефицита, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота и вирус иммунодефицита собак.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких состояний, которые предусматривают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. "Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации, для ингибирования аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

Способы лечения состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут предусматривать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или других подходящих терапевтических средств, применимых при лечении таких состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" также предназначено для включения количества комбинации заявленных соединений, которое является эффективным для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

Примерами таких других терапевтических средств являются кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, подавляющие цитокины противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; такие ингибиторы ядерной транслокации, как деоксипергуалин (DSG); такие нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; такие стероиды, как преднизон или дексаметазон; такие противовирусные средства, как абакавир; такие антипролиферативные средства, как метотрексат,

лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); такие противомалярийные средства, как гидроксихлорохин; такие цитотоксические лекарственные средства, как азатиоприн и циклофосфамид; такие ингибиторы TNF α , как тенидап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или его производные.

Вышеуказанные другие терапевтические средства, применяемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в количествах, указанных в Настольном справочнике врача (PDR), или в соответствии с определенными специалистом в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такое другое терапевтическое средство(а) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить связанные с рецептором TLR7/8/9 состояния, включая в себя опосредованные рецептором семейства IL-1 заболевания, как описано выше.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть введены в состав, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных соединений того типа, который является подходящим для требуемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) согласно таким техникам, которые хорошо известны из области техники получения фармацевтических составов.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает в себя композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, обычно принятой в области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители были составлены согласно множеству факторов, хорошо известных специалистам настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения m и n и природу сформулированного активного средства; субъекта, которому вводили содержащую средство композицию; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтический признак, который лечили. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и не водную жидкую среду, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя некоторое количество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, такие дополнительные ингредиенты были включены в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих и т.п., хорошо известных специалистам настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их выбор, представлены в различных легко доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), которые включены в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

Соединения формулы (I) могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое лечили, что может зависеть от необходимости в сайт-специфичном лечении или количестве доставляемого соединения формулы (I).

Также настоящее изобретение охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами "носителя") и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной лекарственной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов, и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально при помощи любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия краскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус вещества включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время вещества включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-пара-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняю-

шим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лаурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или в различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т.е. Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеино-

вая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионные обменники, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтокселированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т.п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может широко варьировать и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена одной-четырьмя дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первое терапевтическое средство, включающее в себя соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму и (c) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения (как определено выше). Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вто-

рым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения. Готовое изделие дополнительно может включать в себя: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (c) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тубика (например, для изготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т.п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий области, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Согласно одному варианту осуществления в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Например, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т.п.), на котором была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Способы получения

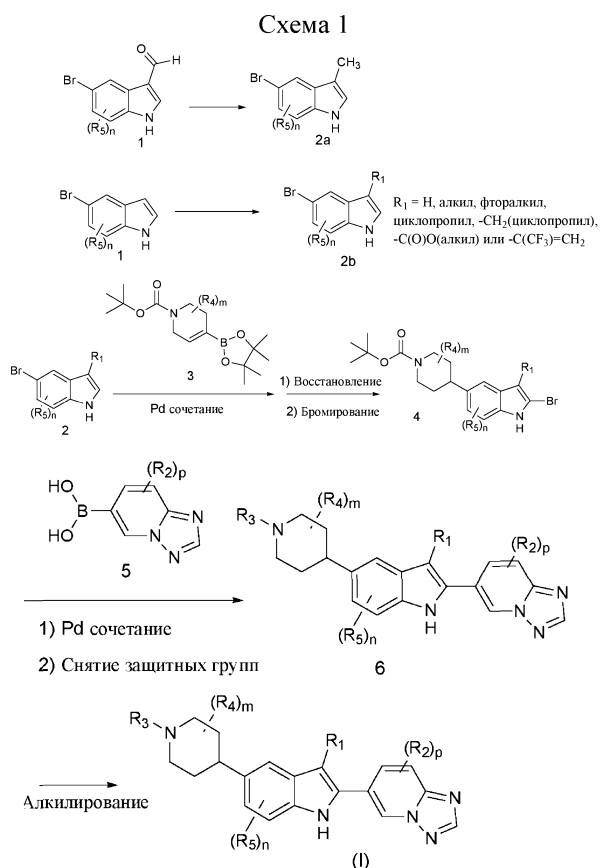
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением описанных ниже способов вместе со способами синтеза, известными из области органической химии синтеза, или их вариациями, как отмечено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все цитируемые в настоящем описании ссылки включены в настоящее описание во всей своей полноте при помощи ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в настоящем разделе. Реакции проводили в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, и они являются подходящими для осуществляемых превращений. Также, при описании представленных ниже способов синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методики исследования, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для такого взаимодействия, которые должны быть легко подтверждены специалистом настоящей области техники. Специалисту области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна совпадать с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с реакционными условиями, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Также будет отмечено, что другим важным принципом при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описаны многие альтернативы для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999*).

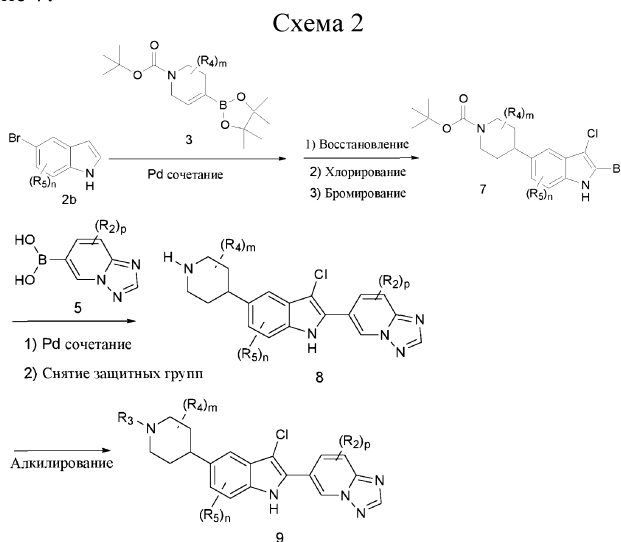
Соединения формулы (I) могут быть получены при помощи ссылки на способы, представленные в следующих схемах. Как показано в настоящем описании, конечным продуктом является соединение, характеризующееся такой же структурной формулой, как формула (I). Является понятным, что любое соединение формулы (I) может быть получено схемами с подходящим выбором реагентов при соответст-

вующем замещении. Растворители, температура, давление и другие реакционные условия могут быть легко выбраны специалистом настоящей области техники. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистом настоящей области техники. Составляющие соединений определены здесь или в любом другом месте описания.

Как показано на схеме 1, соединения формулы (I) могут быть получены, начиная с замещенных 5-броминдолов (2). Соединение 2 может быть получено из 3-формилиндолов (путем восстановления) или из 3-Н индолов путем алкилирования. Катализируемой переходным металлом реакцией кросс-сочетания соединения 2 и бороната 3 с последующим олефиновым восстановлением и снятием защитных групп Вос получали соединение 4, которое затем может быть соединено с пиридилбороновыми кислотами и при снятии защитных групп получали соединение 6. Алкилирование соединения 6 приводило к получению соединений формулы I.



При альтернативном получении броминдол 2b сначала может быть соединен с боронатом 3 и восстановлен. Хлорирование проходит селективно при 3 положении с бромированием, затем получали дигалогенированное соединение 7.



Примеры

Препараты соединений формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I), могут быть получены с применением процедур, показанных в следующих примерах, и родственными процедурами. Способы и условия, используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, но подразумевается, что они показывают, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, используемые в этих примерах, когда не были получены процедурой, описанной в настоящем изобретении, обычно являются или коммерчески доступными, или описаны в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе.

Аббревиатуры

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
AIBN	2,2-азобисизобутиронитрил
безв.	безводный
водн.	водный
BH ₃ DMS	диметилсульфид бора
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
CV	объем колонки
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMAP	диметиламинопиридин
DMF-DMA	<i>N,N</i> -диметилформамиддиметилацеталь
DMSO	диметилсульфоксид
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол

Et ₂ O	диэтиловый эфир
H или H ₂	водород
ч, час или часы	час(ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HOAc	уксусная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
LAH	алюмогидрид лития
LC	жидкостная хроматография
LCMS	жидкостная хроматограф-масс-спектрометрия
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
MГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M ⁻¹	(M+N) ⁺
MOM-Cl	хлорметилметиловый эфир
MS	масс-спектрометрия
n или N	нормальность
NBS	n-бромсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
нм	нанометр
nM	нанолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd ₂ (dba) ₃	трис-(добензилиденацетон)дипалладий
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия
Pet эфир	петролейный эфир
Ph	фенил
Врем. удерж.	время удержания
нас.	насыщенный
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TsCl	4-толуолсульфонилхлорид

Предкатализатор Xrphos 2-го поколения:
(Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II))

Условия аналитической и препаративной HPLC:

Способ QC-ACN-AA-XB; колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ QC: Способ QC-ACN-TFA-XB; колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; под-

вижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 минуты при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ A1: L3 Acquity; колонка: (LCMS) ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; буфер: 0,05% TFA; градиентный диапазон: 2-98% В (0-1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98-2% В (до 1,6 мин); время градиентного элюирования: 1,6 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; время анализа: 2,2 мин; определение: детектор 1: UV при 254 нм; детектор 2: MS (ESI⁺).

Способ В1: L2 Acquity (4); колонка: (LCMS) ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; буфер: 0,05% TFA; градиентный диапазон: 2%-98% В (0-1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,5 мин); время градиентного элюирования: 1,8 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; время анализа: 2,2 мин; определение: детектор 1: UV при 254 нм; детектор 2: MS (ESI⁺).

Способ С1 SCP; колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ D1 SCP; колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ E1 iPAC; колонка: Waters Xbridge C18 4,6 × 50 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 1 мин; поток: 4 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ F1 iPAC; колонка: Waters Acquity ВЕН C18 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 2,20 мин; поток: 0,800 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

(А): колонка-Ascentis Express C18 (50 × 2,1 мм, 2,7 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); подвижная фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), градиент: 0-100% В в течение 3 мин, поток = 1 мл/мин.

(В): Waters Acquity ВЕН C18 (2,1 × 50 мм) 1,7 мкм; буфер: 5 мМ ацетата аммония pH 5, довели при помощи HCOOH, растворитель А: буфер:АСМ (95:5), растворитель В: буфер:АСМ (5:95), способ: %В: 0 мин-5%:1,1 мин-95%: 1,7 мин-95%, поток: 0,8 мл/мин.

(С): колонка-Ascentis Express C18 (50 × 2,1 мм, 2,7 мкм); подвижная фаза А: 0,1% HCOOH в воде; подвижная фаза В: ACN; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; скорость потока: 1,0 мл/мин.

(D): Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм) 2,6 мкм; растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде:ацетонитриле (98:02); подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде:ацетонитриле (02:98); температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; скорость потока: 1,1 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

(E): колонка: Ascentis Express C18 (50 × 2,1)мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин.

(F): колонка: Ascentis Express C 18(50 × 2,1)мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент:0-100%В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин.

(G): колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18 (2,1 × 50 мм), 1,7 мкм; растворитель А = 100% воды с 0,05% TFA; растворитель В = 100% ацетонитрила с 0,05% TFA; градиент = 2-98% В в течение 1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

(H): колонка: Acentis Express C18 (50 × 2,1 мм), 1,7 мкм, Acentis C8 NH₄COOH 5 мин. М, подвижная фаза А:-10 мМ формиата аммония: ACN (98:2), подвижная фаза В: -10 мМ формиата аммония: ACN (2:98), поток: 1 мл/мин.

(I) Колонка: Sunfire C18 (4,6 × 150) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; температура: 50° С; градиент: 10-100% В в течение 12 минут; поток: 1 мл/мин.

(J) Колонка: Sunfire C18 (4,6 × 150) мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 10-100%В в течение 25 мин; поток: 1 мл/мин.

(K): колонка: Acquity UPLC BEH C18, 3,0 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; способ: %В: 0 мин-20%:1,1 мин -90%: 1,7 мин-90%; поток: 0,7 мл/мин.

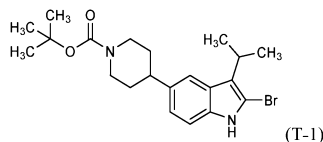
(L): колонка: Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм-2,6 мкм), подвижная фаза А: 10 мМ формиата аммония:ACN (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония:ACN (2:98), поток: 1 мл/мин.

(M): колонка: Acquity BEH C18 (3,0 × 50 мм) 1,7 мкм, подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN, %В: 0 мин-20%: 1,0 мин-90%: 1,6 мин 90%; поток: 0,7 мл/мин.

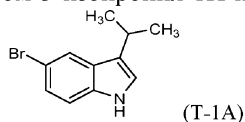
(N) Колонка: XBridge BEH XP C18 (50 × 2,1) мм, 2,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение Т-1: трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

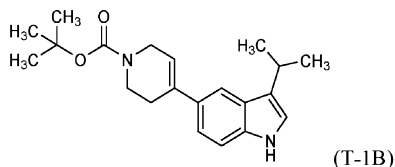


Промежуточное соединение Т-1А: 5-бром-3-изопропил-1Н-индол



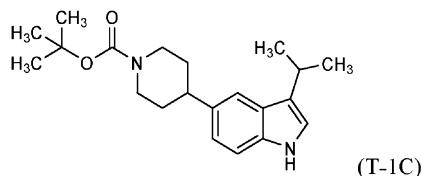
Круглодонную колбу объемом 250 мл заполняли триэтилсианом (8,90 г, 77 ммоль), трихлоруксусной кислотой (6,25 г, 38,3 ммоль) и толуолом (50 мл). Раствор нагревали до 70°C, затем по каплям добавляли раствор 5-бром-1Н-индола (5,0 г, 25,5 ммоль) и ацетона (2,247 мл, 30,6 ммоль) в толуоле (30 мл) при помощи капельной воронки. Полученный коричневый раствор нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. Раствор охлаждали до 10°C, гасили 10% бикарбонатом натрия и разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с применением метода хроматографии на силикагеле с элюированием 5% этилацетатом в гексане с получением 5-бром-3-изопропил-1Н-индола (5,5 г, 23,10 ммоль 95% выход) в виде масла. LC время удержания 1,42 мин [D]. MS (E-) m/z: 238,2 (M+H).

Промежуточное соединение Т-1В: трет-бутил-4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-бром-3-изопропил-1Н-индола (5,5 г, 23,10 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (7,50 г, 24,25 ммоль) в круглодонной колбе объемом 250 мл добавляли THF (50 мл), а затем водный раствор двухосновного фосфата калия (12,07 г, 69,3 ммоль, 20 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут газообразным азотом, затем добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт, (0,472 г, 0,577 ммоль). Смесь снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2 × 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с применением метода хроматографии на силикагеле с элюированием 15% этилацетатом в гексане. Фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (6,5 г, 83% выход) в виде масла. LCMS время удержания 1,21 мин [B]. MS (E-) m/z: 339 (M-H).

Промежуточное соединение Т-1С: трет-бутил-4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (7,9 г, 23,20 ммоль) в этилацетате (150 мл) в атмосфере азота добавляли палладий на углеродном носите-

ле (0,617 г, 0,580 ммоль). Сосуд прокачивали/продували трижды газообразным азотом, а затем освобождали. Газообразный водород вводили при помощи баллона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 15% этилацетатом в гексане. Объединенные фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,5 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS время удержания 2.48 мин [С]. MS (E-) m/z: 341 (M-H).

Промежуточное соединение Т-1:

К раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,3 г, 18,40 ммоль) в DCE (60 мл) добавляли NBS (3,27 г, 18,40 ммоль), растворенный в DCE (50 мл), по каплям при помощи капельной воронки в течение 10 мин при 0°C. Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили раствором сульфита натрия (15 мл). Летучие вещества удаляли. Остаток поглощали в DCM (50 мл) и водный слой отделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле, соединение элюировали в 15% этилацетате в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,4 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS время удержания 2,58 мин [H]. MS (E-) m/z: 367.2 (M-H).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.84 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 4.27 (br. s., 2H), 3.23 (квин., J=7.1 Гц, 1H), 2.84 (br. s., 3H), 1.88 (d, J=13.1 Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (d, J=7.2 Гц, 6H), 1.24 (s, 2H).

Альтернативное получение промежуточного соединения Т-1

Промежуточное соединение Т-1А:

4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л заполняли триэтилсиланом (489 мл, 3061 ммоль), трихлоруксусной кислотой (250 г, 1530 ммоль) и толуолом (500 мл). Раствор нагревали до 70°C. Далее 5-бром-1H-индол (200 г, 1020 ммоль) растворяли в ацетоне (150 мл, 2040 ммоль) и по каплям добавляли толуол (700 мл) в течение 30 мин. После завершения добавления полученный раствор нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакцию затем гасили добавлением по каплям 10% раствора NaHCO₃ (~2,5 л) при 0-10°C, пока значение pH не стало щелочным. Органический слой и водный слой разделяли и водный слой экстрагировали MTBE (2 × 1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, 750 г, с элюированием PE:EtOAc (9:1). Продукт элюировали при 8% EtOAc в петролейном эфире, собирали и концентрировали под вакуумом при 50°C. Получали светло-коричневую камедообразную жидкость и добавляли гексан (100 мл). Смесь перемешивали и охлаждали до -40 - -50°C. Через 10 мин образовывалось твердое вещество, которое фильтровали и промывали минимальным количеством холодного гексана. Соединение сушили под вакуумом с получением 5-бром-3-изопропил-1H-индола (215 г, 890 ммоль, 87% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS MH⁺: 237,5; HPLC время удерж. 3.75 мин.

Способ D.

Промежуточное соединение Т-1В:

5-бром-3-изопропил-1H-индол (90 г, 378 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (140 г, 454 ммоль) растворяли в THF (1200 мл) в круглодонной колбе объемом 2 л. Трифосфат калия (241 г, 1134 ммоль) растворяли в воде (300 мл). Водный раствор добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь продували N₂. Затем PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (7,72 г, 9,45 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь снова продували N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (сульфат натрия) и концентрировали с удалением растворителя. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Продукт собирали с элюированием 30% EtOAc:PE с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (125 г, 367 ммоль). LCMS MH⁺: 341.2; HPLC время удерж. 2.90 мин; способ; колонка: Zorbax SB-18 (50 × 4,6 мм- 5,0 мкм); подвижная фаза A: 10 mM NH₄COOH в H₂O:ACN (98:2); подвижная фаза B: 10 mM NH₄COOH в H₂O:ACN (2:98); скорость потока: 1,5/мин; градиент: 30%B-100%B в течение 4 мин. UV 220 нм.

Промежуточное соединение Т-1С:

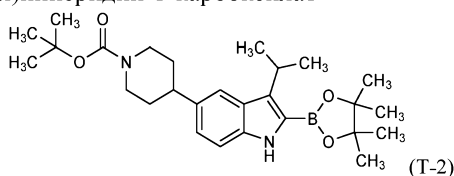
В круглодонной колбе объемом 2 л трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (125 г, 367 ммоль) растворяли в этилацетате (1200 мл). Добавляли Pd/C (15,63 г, 14,69 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере H₂. Приблизительно 80% исходного вещества превращали в продукт. Реакционную массу фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Продукт собирали элюированием 20% EtOAc:PE с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (105

г, 307 ммоль, 84% выход). LCMS MH^+ : 343,4; HPLC время удерж. 2,61 мин; способ; колонка: Zorbax SB-18 (50 × 4,6 мм- 5,0 мкм); подвижная фаза А: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (98:2); подвижная фаза В: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (2:98); скорость потока: 1,5/мин; градиент: 30%B-100%B в течение 4 мин; UV 220 нм.

Промежуточное соединение Т-1:

В круглодонной колбе объемом 2 л трет-бутил-4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (100 г, 292 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (1200 мл). Раствор NBS (52,0 г, 292 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (400 мл) и THF (800 мл) добавляли по каплям при 0°C. После добавления раствора NBS реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную массу гасили 10% раствором тиосульфата натрия при 0°C и разбавляли DCM. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (сульфат натрия) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Продукт собирали элюированием 10% EtOAc:PE. Наблюдала дибромистый продукт (приблизительно 5-10%). Вещество промывали охлажденным гексаном с удалением дибромистого продукта и получали трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (87 г, 206 ммоль, 70,7% выход). LCMS MH^+ -56: 365,0; HPLC время удерж. 4,21 мин; способ; колонка: Kinetex XB-C18 (75 × 3 мм-2,6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (98:02); подвижная фаза В: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (02:98); скорость потока: 1,0/мин; градиент: 20%B-100%B в течение 4 мин. UV 220 нм.

Промежуточное соединение Т-2: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,373 ммоль), 2-дициклогексифосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,117 г, 0,285 ммоль) и бис(бензонитрил)палладия (II) хлорида (0,027 г, 0,071 ммоль) в реакционной пробирке объемом 50 мл добавляли диоксан (10 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и затем добавляли пинаколборан (0,456 г, 3,56 ммоль), а затем по каплям добавляли ТЕА (0,992 мл, 7,12 ммоль). Раствор снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл), выливали в делительную воронку и тщательно промывали водой (2 × 250 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Остаток поглощали в DCM (3 мл). Неочищенное вещество очищали системой combiflash с элюированием 12% EtOAc/петролейным эфиром. С последующим концентрированием фракций продукт выделяли в виде белого камедообразного продукта (0,75 г, 67,5% выход). LCMS время удержания 4,27 мин [Н]. MS (E-) m/z: 467,3(M-H).

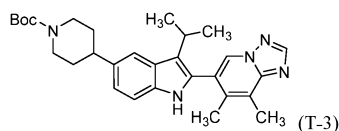
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35-8.12 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 2.99-2.67 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.49-1.45 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 12H).

Альтернативное получение промежуточного соединения Т-2:

В круглодонной колбе объемом 1 л трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (85 г, 202 ммоль) растворяли в диоксане (850 мл). Далее добавляли 2-дициклогексифосфино-2',6'-диметоксибифенил (9,11 г, 22,19 ммоль) и бис(бензонитрил)палладия хлорид (3,87 г, 10,09 ммоль). Добавляли пинаколборан (387 г, 3026 ммоль), а затем ТЕА (84 мл, 605 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15-20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и реакцию гасили соевым раствором. Наблюдала выделение пузырьков газа. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, сушили (сульфат натрия) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Продукт собирали с элюированием 10% EtOAc:PE с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (62,5 г, 133 ммоль, 66,1% выход). LCMS MH^+ : 469,4. HPLC время удерж. 3,04 мин; способ; колонка: Zorbax SB-18 (50 × 4,6 мм- 5,0 мкм); подвижная фаза А: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (98:2); подвижная фаза В: 10 mM NH_4COOH в $H_2O:ACN$ (2:98); скорость потока: 1,5/мин; градиент: 30%B-100%B в течение 4 мин.; UV 220 нм.

Промежуточное соединение Т-3:

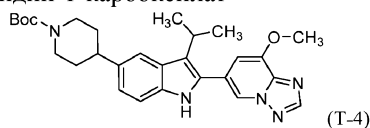
Трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 г, 142 ммоль), бис(бензонитрил)палладия (ii) хлорида (1,639 г, 4,27 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (3,51 г, 8,54 ммоль) и безводного диоксана (407 мл) в атмосфере N₂ при комнатной температуре добавляли пинаколборан (62,0 мл, 427 ммоль) и триэтиламин (59,5 мл, 427 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 5 мин. Исходное вещество было израсходовано. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (баню с ледяной водой использовали для ускорения охлаждения), добавляли 2 мл 2 М раствора K₃PO₄. После уменьшения образования пузырьков добавляли остаток 2 М раствора трехосновного фосфата калия (214 мл, 427 ммоль), а затем 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (29,9 г, 132 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (4,07 г, 4,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакция завершалась. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, органический слой (суспензию) и водный слой отделяли. Верхний органический слой был суспензией. Его концентрировали и растворяли в DCM (1,5 л) с получением темного раствора DCM и водного слоя на поверхности. Воду удаляли и экстракцию DCM сушили над Na₂SO₄, фильтровали через слой целита, промывали DCM и концентрировали с получением 150 г неочищенного влажного грязевого осадка. Вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с применением колонки Silica 40 g Gold. Колонку элюировали DCM и этилацетатом. Продукт собирали с элюированием 50% этилацетатом: OCM с получением трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-карбоксилата (56,9 г, 117,0 ммоль, 82% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS MH⁺: 488,5. HPLC время удерж. 1,13 мин. Способ G.

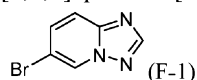
¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.42-1.38 (m, 6H).

Промежуточное соединение T-4: Трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



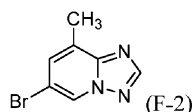
К смеси трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (40 г, 95 ммоль), бис(бензонитрил)палладия (ii) хлорида (1,092 г, 2,85 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (2,338 г, 5,70 ммоль) и безводного диоксана (271 мл) в атмосфере N₂ при комнатной температуре добавляли пинаколборан (41,3 мл, 285 ммоль) и триэтиламин (39,7 мл, 285 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 10 мин. Исходное вещество было израсходовано. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2-5 мл 2 М водного раствора K₃PO₄. После замедления выделения пузырьков добавляли остаток 2 М раствора трехосновного фосфата калия (142 мл, 285 ммоль), а затем 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (20 г, 88 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (3,10 г, 3,80 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции 81 г неочищенного продукта после концентрирования очищали методом хроматографии на силикагеле (3 кг колонка Gold) с элюированием DCM и этилацетатом. Продукт собирали при помощи 35% этилацетата: DCM с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (52,6 г, 107 ммоль, 113% выход). LCMS MH⁺: 490.1. HPLC время удерж. 1,08 мин. Способ G.

Промежуточное соединение F-1: 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Коммерчески доступный реагент: CAS № 356560-80-0

Промежуточное соединение F-2: 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

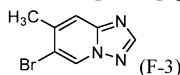


К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метилпиридин-2-амин (1,75 г, 9,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (13,04 мл, 168 ммоль) добавляли DMF-DMA (12,53 мл, 94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. К охлажденному льдом перемешиваемому раствору неочищенного продукта в метаноле (100 мл) и пиридине (15 мл) добавляли гидросиламин-O-суль-

фоновую кислоту (1,587 г, 14,03 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали последовательно водой (10 мл) и насыщенным водным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,98 г). LC-MS: M+1 = 212/214. Rt = 0,80 мин, [A1];

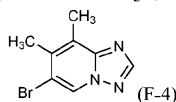
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

Промежуточное соединение F-3: 6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд объемом 40 мл с септой для сброса давления добавляли 5-бром-4-метилпиридин-2-амин (5,00 г, 26,7 ммоль), DMF (10 мл) и N,N-диметилформамиддиметилацеталь (11,99 мл, 90 ммоль). Сосуд нагревали до 130°C в течение 6 ч. Сосуд охлаждали до комнатной температуры, летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученное масло растворяли в MeOH (5 мл) и пиридине (3,24 мл, 40,1 ммоль) и охлаждали до 0°C. Гидроксиламин-O-сульфоновую кислоту (4,53 г, 40,1 ммоль) добавляли в течение 15 мин и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры всю ночь. Раствор концентрировали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество разделяли между EtOAc и насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой отделяли и бикарбонатный слой экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде белого твердого вещества (4,5 г, 21,22 ммоль, 79% выход). LC-MS: M+1= 212/214, время удерж. = 0,70 мин, [A1].

Промежуточное соединение F-4: 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В сосуд объемом 40 мл с септой для сброса давления добавляли 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амин (5,00 г, 24,87 ммоль), DMF (10 мл) и N,N-диметилформамиддиметилацеталь (11,15 мл, 83 ммоль). Сосуд нагревали до 80°C в течение 6 ч. Сосуд охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли под вакуумом и полученное масло растворяли в MeOH (5 мл) и пиридине (3,02 мл, 37,3 ммоль) и охлаждали до 0°C. Гидроксиламин-O-сульфоновую кислоту (4,22 г, 37,3 ммоль) добавляли в течение 15 мин и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры всю ночь. Раствор концентрировали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество разделяли между EtOAc и 1,5 М раствором фосфата калия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM и MeOH и заполняли колонку с силикагелем 80G, которую элюировали 0-100% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (5,2 г, 23,00 ммоль, 92% выход) собирали в виде беловатого твердого вещества. LC-MS: M+1= 226/228, время удерж. = 0,75 мин, [A1];

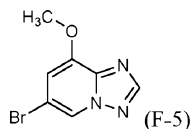
¹H ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Альтернативное получение промежуточного соединения F-4:

К суспензии 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амина (10 г, 49,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (15,32 мл, 114 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Все исходное вещество амина превращали в промежуточное соединение имина (M+1, 256) через 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением летучих веществ в роторном вакуумном испарителе под высоким вакуумом. Растворитель DMF все еще оставался в черной реакционной смеси. Полученный остаток разбавляли в MeOH (50 мл) и пиридине (6,03 мл, 74,6 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и гидроксиламин-O-сульфоновую кислоту (8,88 г, 74,6 ммоль) добавляли в течение 15 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию завершали и требуемый продукт получали через 19 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали с удалением летучих веществ. Полученное желтое твердое вещество растворяли в 200 мл EtOAc и медленно гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл) с образованием газа в течение добавления бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали H₂O (30 мл), соевым раствором (2×30 мл) и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc и гексаном с получением 6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (8 г, 35,4 ммоль, 71,1% выход). LCMS MH⁺: 226,08. HPLC время удерж. 0,71 мин. Способ G.

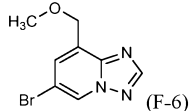
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.79-8.63 (m, 1H), 8.39-8.10 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 3H).

Промежуточное соединение F-5: 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метоксипиридин-2-амина (7,5 г, 36,9 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DMF-DMA (15 мл, 112 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 130°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. К охлажденному льдом перемешиваемому раствору коричневого масла в метаноле (150 мл) и пиридине (20 мл) добавляли гидросиламин-О-сульфоновую кислоту (6,27 г, 55,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали последовательно водой (10 мл) и насыщенным водным солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток поглощали в DCM (3 мл). Неочищенное вещество очищали при помощи combiflash 3% MeOH:97% CHCl₃. После концентрирования фракций 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (5,0 г, 21,93 ммоль, 59,4% выход) собирали в виде желтого твердого вещества. LCMS: M⁺ = 228,5, R_t = 1,06 мин., колонка: ZORBAX SB C18 (50 × 4,6 мм, 5,0 мкм), способ: 10 mM NH₄COOH в воде +ACN; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 4.01 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.95 (s, 1H).

Промежуточное соединение F-6: 6-бром-8-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

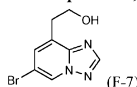


В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (2,000 г, 9,43 ммоль), AIBN (0,155 г, 0,943 ммоль), NBS (1,679 г, 9,43 ммоль) и CCl₄ (15 мл). Сосуд герметизировали и нагревали до 75°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток использовали без очистки на следующей стадии.

В сосуд объемом 40 мл добавляли вышеуказанный остаток, THF (15 мл), MeOH (10 мл) и водный NaOH (28,3 мл, 28,3 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 75°C в течение 1 ч. При помощи LC-MS наблюдали чистое превращение в продукт. Воду и этилацетат добавляли и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, затем солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением грязно-белого твердого вещества. LC-MS: M+1 = 242, время удерж. = 1,31 мин, [A1].

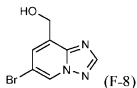
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.41-9.28 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).

Промежуточное соединение F-7: 6-2-(2-амино-5-бром-1,2-дигидропиридин-3-ил)этанол



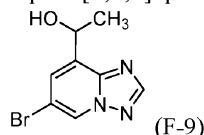
В 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл и в атмосфере азота добавляли 2-(2-аминопиридин-3-ил)уксусную кислоту (0,250 г, 1,622 ммоль) и THF (8 мл). При 5°C ЛАН порционно добавляли в раствор. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Через 16 ч растворитель выпаривали. Добавляли диэтиловый эфир. После охлаждения реакционную смесь помещали в ледяную баню. ЛАН гасили MeOH, затем водой. Сульфат натрия добавляли и смесь фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали, а затем растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали до 5°C. Далее добавляли NBS (0,289 г, 1,622 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили 2 мл 10% раствора сульфита натрия. Добавляли DCM (20 мл) и воду (20 мл) и содержимое добавляли в делительную воронку. Слои разделяли. Органические вещества промывали солевым раствором сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. LC-MS: M⁺ = 219, R_t = 0,49 мин, [A1]. Это вещество использовали так же, как и в общей процедуре для соединения F-2 с получением (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этанола (0,065 г, 73%). LC-MS: M⁺ = 242/244, R_t = 0,65 мин, [A1].

Промежуточное соединение F-8: (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанол



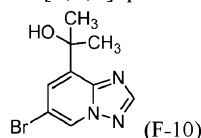
Промежуточное соединение F-8 использовали согласно общей процедуре для соединения F-6, начиная от 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и без метанола на следующей стадии. LC-MS: M⁺ = 228/230, R_t = 0,60 мин, [A1].

Промежуточное соединение F-9: рац-1-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ол



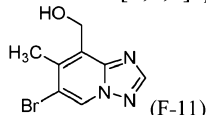
В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 2-амино-5-бромникотинальдегид (0,750 г, 3,73 ммоль) и в атмосфере газообразного азота, THF (10 мл). Смесь охлаждали до -20°C и добавляли 3 М метилмагния хлорид в Et_2O (4,97 мл, 14,92 ммоль) при помощи шприца в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и медленно гасили насыщенным хлоридом аммония. Добавляли воду и этилацетат, а слои разделяли. Собранные органические вещества промывали насыщенным NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением рац-1-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)этанола. Это вещество использовали так же, как и в общей процедуре для соединения F-1 с получением рац-1-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этан-1-ола (0,53 г, 58%). LC-MS: $M^{+1} = 242/244$, $R_t = 0,58$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-10: 2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ол

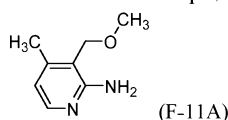


В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли метил 2-амино-5-бромникотинат (1,240 г, 5,37 ммоль) и в атмосфере азота THF (10,73 мл). Смесь охлаждали до -20°C и добавляли 3 М метилмагния хлорид в Et_2O (7,16 мл, 21,47 ммоль) при помощи шприца в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и реакцию медленно гасили добавлением насыщенного хлорида аммония. Добавляли воду и этилацетат, и слои разделяли. Собранные органические вещества промывали насыщенным NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)пропан-2-ола. LC-MS: $M^{+1} = 231,3/233,0$, $R_t = 0,49$ мин, [A1]. Это вещество использовали так же, как и в общей процедуре для соединения F-1 с получением 2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пропан-2-ола (0,65 г, 59%). LC-MS: $M^{+1} = 255,6/257,8$, $R_t = 0,85$ мин, [D1].

Промежуточное соединение F-11: (6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанол

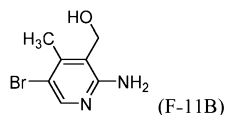


Промежуточное соединение F-11A: (2-амино-4-метилпиридин-3-ил)метанол



В колбу Шленка объемом 100 мл (высушенную струйным сушильным аппаратом) добавляли N-(4-метилпиридин-2-ил)пиваламид (0,300 г, 1,560 ммоль). Добавляли диэтиловый эфир (5,20 мл) и реакционную смесь охлаждали до -78°C . Далее по каплям добавляли 1,7 М трет-бутиллития в пентане (2,019 мл, 3,43 ммоль) при помощи шприца. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем вводили хлорметилметиловый эфир (0,142 мл, 1,872 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Реакцию гасили водой. К смеси добавляли этилацетат. Смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, затем соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло очищали на силикагеле с применением 0-50% этилацетата/гексана. После концентрирования фракций N-(3-(метоксиметил)-4-метилпиридин-2-ил)пиваламид собирали в виде желто-коричневого масла. Это вещество суспендировали в 4 М водной HCl и нагревали до 110°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром и содержимое выливали в делительную воронку. Слои разделяли и органический слой удаляли. Водный слой подщелачивали 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия и суспензию экстрагировали этилацетатом (трижды экстрагировали). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (2-амино-4-метилпиридин-3-ил)метанола (0,1 г, 46%). LC-MS: (M^{+1}) не наблюдалось на приборе, $R_t = 0,39$ мин только при помощи UV, [A1].

Промежуточное соединение F-11B: (2-амино-5-бром-4-метилпиридин-3-ил)метанол

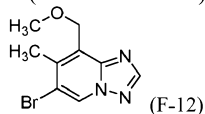


В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли (2-амино-4-метилпиридин-3-ил)метанол (0,200 г, 1,448 ммоль), DCM и NBS (0,258 г, 1,448 ммоль) в виде суспензии в 5 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакцию гасили 10% раствором сульфита натрия (1 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и DCM, и переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (2-амино-5-бром-4-метилпиридин-3-ил)метанола (0,08 г, 26%). LC-MS: $M^+ = 217/219$, $R_t = 0,45$ мин, [A1].

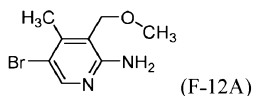
Промежуточное соединение F-11:

Промежуточное соединение F-11 получали из промежуточного соединения F-11B согласно общей процедуре для соединения F-2 с получением (6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанола, LC-MS: $M^+ = 242/244$, $R_t = 0,60$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-12: 6-бром-8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение F-12A: 6-бром-8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

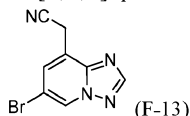


В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли N-(3-(метоксиметил)-4-метилпиридин-2-ил)пиваламид (0,100 г, 0,423 ммоль) и 6 н водную HCl (2,116 мл, 2,116 ммоль). Сосуд закрывали и нагревали до 80°C всю ночь. Смесь подщелачивали 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-(метоксиметил)-4-метилпиридин-2-амин ($R_t = 0,44$ мин.) [A1]. Это вещество суспендировали в DCM (4 мл). NBS (0,075 г, 0,423 ммоль) растворяли в 1 мл DCM и добавляли к реакционной смеси по каплям при помощи пипетки в течение 5 мин. Реакцию гасили добавлением 1 мл 10% раствора сульфита натрия. Органический слой отсасывали пипеткой и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением 0-10% MeOH/DCM. После концентрирования фракций 5-бром-3-(метоксиметил)-4-метилпиридин-2-амин собирали в виде желто-коричневого масла. LC-MS: $M^+ = 231/233$, $R_t = 0,53$ мин. 0.60 мин, [D1].

Промежуточное соединение F-12:

Промежуточное соединение F-12 получали из промежуточного соединения F-12A согласно общей процедуре для соединения F-1 с получением 6-бром-8-(метоксиметил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,03 г, 30%). LC-MS: $M^+ = 256/258$, $R_t = 1,07$, 0,60 мин, [A1].

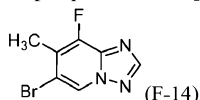
Промежуточное соединение F-13: 2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)ацетонитрил



В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)метанол (0,500 г, 2,193 ммоль), а затем медленно добавляли SOCl_2 (1,600 мл, 21,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и помещали под вакуумом для удаления избытка тионилхлорида. Далее добавляли ацетонитрил, воду и KCN (0,714 г, 10,96 ммоль) в воде (1 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 50°C всю ночь.

Реакционную смесь разбавляли 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия и добавляли этилацетат. Реакционную смесь выливали в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)ацетонитрила в виде желто-коричневого твердого вещества (0,21 г, 40%). LC-MS: $M^+ = 236/238$, $R_t = 0,60$ мин, [A1].

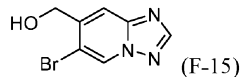
Промежуточное соединение F-14: 6-бром-8-фтор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



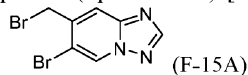
В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 3-фтор-4-метилпиридин-2-амин (0,250 г, 1,982 ммоль) в DCM (5 мл). К этому добавляли суспензию NBS (0,353 г, 1,982 ммоль) в DCM (2 мл). Реакци-

онную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Добавляли DCM и воду, и реакционную смесь выливали в делительную воронку. Слои разделяли. Собранные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-3-фтор-4-метилпиридин-2-амина. Это вещество использовали так же, как и в общей процедуре для соединения F-2 с получением 6-бром-8-фтор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,45 г, 49%). LC-MS: $M^{+1} = 230/232$, $R_t = 0,71, 0,60$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-15: (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метанол



Промежуточное соединение F-15A: 6-бром-7-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

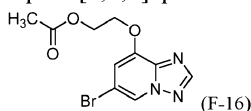


В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 6-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,670 г, 3,16 ммоль), тетрачлорид углерода (6,32 мл), NBS (0,562 г, 3,16 ммоль) и AIBN (0,052 г, 0,316 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок промывали ССУ. Фильтрат концентрировали с получением 6-бром-7-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде светло-желтого остатка (0,72 г, 78%). LC-MS: $M^{+1} = 290/292/294$, $R_t = 0,75$ мин, [A1].

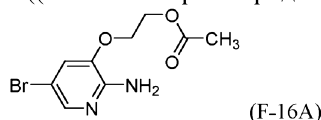
Промежуточное соединение F-15:

В сосуд объемом 40 мл добавляли 6-бром-7-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1,000 г, 3,44 ммоль), ацетон (11 мл), йодид натрия (0,515 г, 3,44 ммоль) и ацетат калия (0,675 г, 6,87 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали до 55°C в течение 17 ч. Летучие вещества удаляли под струей газообразного азота и к остатку добавляли THF (10 мл), 1 мл воды и гидроксид натрия (2,58 мл, 10,31 ммоль). Сосуд закрывали и нагревали при 65°C в течение 8 ч. Смесь обрабатывали 1 н приблизительно до pH 7. Этилацетат добавляли и слои разделяли. Органические вещества промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)метанола в виде беловатого твердого вещества (0,35 г, 44%). LC-MS: $M^{+1} = 228/230$, $R_t = 0,54$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-16: 2-((6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этилацетат



Промежуточное соединение F-16A: 2-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этилацетат

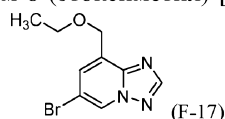


В реакционный сосуд объемом 40 мл в атмосфере газообразного азота добавляли 2-амино-5-бромпиридин-3-ол (0,320 г, 1,693 ммоль) и DMF (5 мл). Смесь охлаждали до 5°C и добавляли NaH (0,102 г, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Далее при помощи шприца вводили чистый 2-бромэтилацетат (0,283 мл, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 5°C и медленно нагревали до комнатной температуры всю ночь. Смесь охлаждали до 5°C и осторожно разбавляли водой. Добавляли этилацетат и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-((2-амино-5-бромпиридин-3-ил)окси)этилацетата в виде желто-коричневого масла (0,45 г, 97%). LC-MS: $M^{+1} = 275/277$, время удерж. = 0,52 мин, [A1].

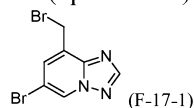
Промежуточное соединение F-16:

Промежуточное соединение F-16A использовали так же, как и в общей процедуре для соединения F-1 с получением 2-((6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)окси)этилацетата в виде желто-коричневого твердого вещества. LC-MS: $M^{+1} = 300/302$, $R_t = 0,69$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-17: 6-бром-8-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение F-17A: 6-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (2,000 г, 9,43 ммоль), AIBN (0,155 г, 0,943 ммоль), NBS (1,679 г, 9,43 ммоль) и CCl_4 (15 мл). Сосуд герметизировали и нагревали до 75°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок промывали CCl_4 . Фильтрат концентрировали досуха с получением 6-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина в виде светло-желтого остатка (1,9 г, 69%). LC-MS: $\text{M}^+ = 290/292/294$, $R_t = 0,73$ мин, [A1].

Промежуточное соединение F-17:

В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 6-бром-8-(бромметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,300 г, 1,031 ммоль), этанол (3,44 мл), йодид натрия (0,015 г, 0,103 ммоль) и ацетат калия (0,051 г, 0,516 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали до 55°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Добавляли воду и этилацетат и смесь переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали водой, затем соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-8-(этоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,2 г, 72%). LC-MS: $\text{M}^+ = 256/258$, $R_t = 0,79$ мин, [A1].

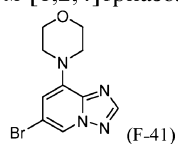
Следующие фрагменты получали способом, подобным способами синтеза, описанным выше.

Таблица 1

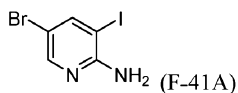
№ промеж. соед.	Исходное вещество	Структура	LCMS MH^+	Время удерж.	Метод HPLC
F-18	5-бром-3,6-диметилпиридин-2-амин		226/228	0.77	[TS1]
F-19	2-амино-5-бром-никотинитрил		222.9	0.60	[TS1]
F-20	5-бром-3-фторпиридин-2-амин		216/218	0.62	[A1]
F-21	5-бром-4-метилпиридин-2-амин		212/214	1.40	D
F-22	5-бром-6-метилпиридин-2-амин		212/214	1.47	D
F-23	5-бром-3-метилпиридин-2-амин		226/228	1.46	D
F-24	5-бром-4-метилпиридин-2-амин		226/228	1.45	D

F-25	5-бром-3-фтор-пиридин-2-амин		230/232	1.22	D
F-26	5-бром-4-фтор-пиридин-2-амин		230/232	1.12	D
F-27	5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-амин		266/268	1.73	D
F-28	5-бром-4-метоксипиридин-2-амин		228/230	1.39	D
F-29	5-бром-3-этоксипиридин-2-амин		242/244	0.99	D
F-30	5-бром-3-этоксипиридин-2-амин		256/258	1.93	D
F-31	5-бром-3-метоксипиридин-2-амин		242/244	1.55	D
F-32	5-бром-3-(дифторметокси)пиридин-2-амин		278/280	2.06	D
F-33	5-бром-4-изобутоксипиридин-2-амин		270/272	2.06	D
F-34	5-бром-3-хлор-4-метилпиридин-2-амин		260/262	1.41	B
F-35	3,5-дибром-4-метилпиридин-2-амин		242/244	1.1	B
F-36	5-бром-3-хлор-4-метилпиридин-2-амин		246/248	9.9	A
F-37	5-бром-6-метилпиридин-2-амин		226/228	0.55	A
F-38	5-бром-3-хлорпиридин-2-амин		246/248	0.55	A
F-39	5-бром-3-хлорпиридин-2-амин		232/234	0.48	A
F-40	5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-амин		280/282	0.67	K

Промежуточное соединение F-41: 4-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)морфолин

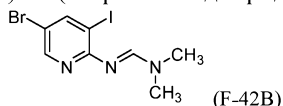


Промежуточное соединение F-41A: 5-бром-3-йодпиридин-2-амин



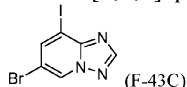
К перемешиваемому раствору 5-бромпиридин-2-амина (4,0 г, 23,12 ммоль), TFA (2,316 мл, 30,1 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли порционно NIS (6,76 г, 30,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и раствором тиосульфата натрия (3:1), продукт осаждали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (доведение pH до 8), перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Полученное твердое соединение собирали фильтрацией с получением 5-бром-3-йодпиридин-2-амина (5,1 г, 17,06 ммоль, 73,8% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 298,9 (M). Время удержания: 1,16 мин [K].

Промежуточное соединение F-42B: (E)-N'-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидаид



Раствор DMF-DMA (11,42 мл, 85 ммоль) и 5-бром-3-йодпиридин-2-амина (5,1 г, 17,06 ммоль) в DMF (20,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества выпаривали. Смесь сушили под высоким вакуумом с получением (E)-N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидаида (6,2 г, 17,51 ммоль, 103% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. MS (E⁺) m/z: 355,8 (M+2H). Время удержания: 1,51 мин [K].

Промежуточное соединение F-43C: 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



К перемешиваемому раствору (E)-N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидаида (6,1 г, 17,23 ммоль) и пиридина (6,97 мл, 86 ммоль) в MeOH (80,0 мл) при 0°C добавляли гидроксиламин-O-сульфоновую кислоту (3,89 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и летучие вещества выпаривали. Смесь сушили под высоким вакуумом.

Остаток растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ и экстрагировали хлороформом (2 × 200 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали 65% этилацетатом и петролевым эфиром с получением 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (1,8 г, 5,56 ммоль, 32,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 325,8, Время удержания: 1,577 мин [L].

Промежуточное соединение F-43:

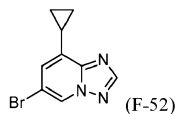
Перемешиваемую смесь 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,300 г, 0,926 ммоль), морфолина (0,403 г, 4,63 ммоль) и CS₂CO₃ (0,905 г, 2,78 ммоль) в DMF (10,0 мл) дегазировали в течение 5 мин. Далее добавляли Pd₂(dba)₃ (0,085 г, 0,093 ммоль) и Xantphos (0,054 г, 0,093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2,5 ч в микроволновой системе. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с применением колонки с силикагелем 24 г, соединение элюировали 35% этилацетатом и петролевым эфиром с получением 4-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)морфолина (0,180 г, 0,636 ммоль, 68,6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 285,0, R_t: 1,60 мин [L].

Следующие примеры получали согласно общей процедуре, описанной выше для промежуточного соединения F-43.

Таблица 2

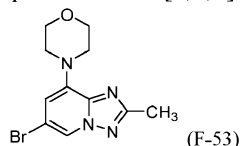
№ промежуточного соединения	Структура	LCMS [M+2H]	R _t (мин)	Способ HPLC
F-44		298.0	0.78	К
F-45		243.0	1.05	К
F-46		297.0	1.06	К
F-47		287.0	0.90	К
F-48		319.0	0.76	К
F-49		333.0	0.75	К
F-50		271.0	0.79	К
F-51		305.8	1.350	К

Промежуточное соединение F-52: 6-бром-8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

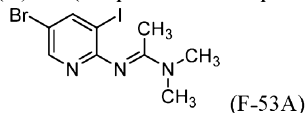


Раствор 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,400 г, 1,235 ммоль) и циклопропилборонной кислоты (0,318 г, 3,70 ммоль) в смеси толуола (10,0 мл) и воды (2,0 мл) дегазировали в течение 5 мин. Далее добавляли трициклогексилфосфин (0,069 г, 0,247 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,028 г, 0,123 ммоль) и Na₂CO₃ (1,852 г, 3,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с применением колонки с силикагелем 40 г. Соединение элюировали 35% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 6-бром-8-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,240 г, 1,008 ммоль, 82% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 240,0, R_t: 1,05 мин [M].

Промежуточное соединение F-53: 4-(6-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)морфолин

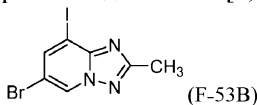


Промежуточное соединение F-53A: (E)-N¹-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилацетимидаид



Раствор 1,1-диметокси-N,N-диметилпропан-2-амина (24,63 г, 167 ммоль) и 5-бром-3-йодпиридин-2-амина (5,0 г, 16,73 ммоль) в DMF (20,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали и вещество сушили под высоким вакуумом с получением (E)-N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилацетимидаида (5,8 г, 15,76 ммоль, 94% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. MS (E⁺) m/z: 370,0, R_t: 0,68 мин [M].

Промежуточное соединение F-53B: 6-бром-8-йод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

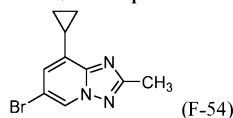


К перемешиваемому раствору (E)-N-(5-бром-3-йодпиридин-2-ил)-N,N-диметилацетимидаида (4,5 г, 12,23 ммоль) и пиридина (4,94 мл, 61,1 ммоль) в метаноле (80,0 мл) при 0°C добавляли гидросиламин-О-сульфоновую кислоту (2,76 г, 24,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой. Летучие вещества выпаривали и полученное вещество сушили под высоким вакуумом. Остаток растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃, экстрагировали хлороформом (2 × 200 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с применением колонки с силикагелем 40 г. Соединение элюировали 50% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 6-бром-8-йод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2,2 г, 6,51 ммоль, 53,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 337,9 (M), R_t: 1,04 мин [L].

Промежуточное соединение F-53:

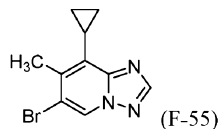
Перемешиваемую смесь 6-бром-8-йод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,300 г, 0,888 ммоль), морфолина (0,232 г, 2,66 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,723 г, 2,219 ммоль) в DMF (10,0 мл) дегазировали в течение 5 мин. Затем добавляли Xantphos (0,051 г, 0,089 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,081 г, 0,089 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2,5 ч в микроволновой системе. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с применением колонки с силикагелем 24 г. Соединение элюировали 80% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 4-(6-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)морфолина (0,180 г, 0,606 ммоль, 68,2% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 298,8, R_t: 1,08 мин [K].

Промежуточное соединение F-54: 6-бром-8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

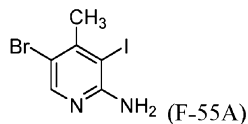


Раствор 6-бром-8-йод-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,400 г, 1,184 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (0,305 г, 3,55 ммоль) в смеси толуола (10,0 мл) и воды (2,0 мл) дегазировали в течение 5 мин. Далее добавляли трициклогексилфосфин (0,066 г, 0,237 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,027 г, 0,118 ммоль) и Na₂CO₃ (1,775 мл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с применением колонки с силикагелем 24 г. Соединение элюировали 35% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 6-бром-8-циклопропил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,220 г, 0,873 ммоль, 73,7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 254,0, R_t: 1,12 мин [K].

Промежуточное соединение F-55: 6-бром-8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

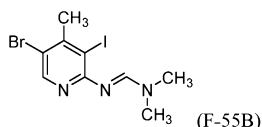


Промежуточное соединение F-55A: 5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-амин



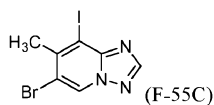
К перемешиваемому раствору 5-бром-4-метилпиридин-2-амина (5,0 г, 26,7 ммоль), TFA (2,471 мл, 32,1 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли порционно NIS (9,02 г, 40,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой и раствором тиосульфата натрия (3:1). Продукт осаждали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (доводили pH до 8) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Твердое соединение собирали фильтрацией с получением 5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-амина (8 г, 25,6 ммоль, 96% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 314,9, R_t: 0,92 мин [M].

Промежуточное соединение F-55B: (E)-N¹-(5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидамид



Раствор DMF-DMA (10,70 мл, 80 ммоль) и 5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-амина (2,5 г, 7,99 ммоль) в DMF (15,0 мл) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества выпаривали. Вещество сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного (E)-N-(5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (2,8 г, 7,61 ммоль, 95% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. MS (E⁺) m/z: 370,1, R_t: 1,59 мин [K].

Промежуточное соединение F-55C: 6-бром-8-йод-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

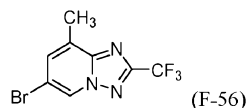


К перемешиваемому раствору (E)-N-(5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилформимидамида (2,8 г, 7,61 ммоль) и пиридина (3,08 мл, 38,0 ммоль) в метаноле (60,0 мл) при 0°C добавляли гидроксилламин-O-сульфовую кислоту (1,290 г, 11,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой. Летучие вещества выпаривали и смесь сушили под высоким вакуумом. Остаток растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃, экстрагировали хлороформом (2 × 150 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали 65% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 6-бром-8-йод-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,5 г, 4,44 ммоль, 58,3% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 338,2 (M), Время удержания: 1,11 мин [K].

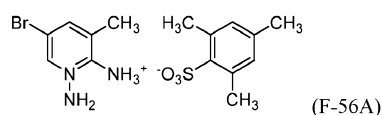
Промежуточное соединение F-55:

Раствор 6-бром-8-йод-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,400 г, 1,184 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (0,305 г, 3,55 ммоль) в смеси толуола (15,0 мл) и воды (3,0 мл) дегазировали в течение 5 мин. Далее добавляли трициклогексилфосфин (0,066 г, 0,237 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,027 г, 0,118 ммоль) и Na₂CO₃ (1,775 мл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали 35% этилацетатом и петролейным эфиром с получением 6-бром-8-циклопропил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,280 г, 1,111 ммоль, 94% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (E⁺) m/z: 254,0, R_t: 2,11 мин [L].

Промежуточное соединение F-56: 6-бром-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение F-56A: 5-бром-3-метил-1 λ^4 -пиридин-1,2-диамин-2,4,6-триметилбензолсульфонат



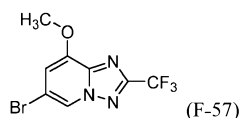
К перемешиваемому раствору этил-орто-мезитилсульфонилацетогидроксамата (3,05 г, 10,69 ммоль) в диоксане (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли перхлорную кислоту (1,074 г, 10,69 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную массу гасили ледяной водой, экстрагировали дихлорметаном (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 1-амино-5-бром-3-метил-1 λ^4 -пиридин-2-аминий-2,4,6-триметилбензолсульфоната. К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метилпиридин-2-аминия (2 г, 10,69 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-амино-5-бром-3-метил-1 λ^4 -пиридин-2-аминий-2,4,6-триметилбензолсульфонат при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали DCM (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,2-диамино-5-бром-3-метилпиридин-1-ий,2,4,6-триметилбензолсульфоната в виде белого твердого вещества (2,1 г, 93%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ = 7.91 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=15.9 Гц, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.81-2.47 (m, 6H), 2.36-2.02 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.0 Гц, 2H).

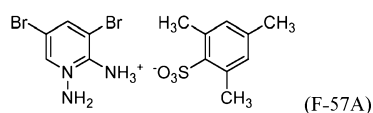
Промежуточное соединение F-56:

К перемешиваемому раствору 1,2-диамино-5-бром-3-метилпиридин-1-ий,2,4,6-триметилбензолсульфоната (1 г, 2,141 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (0,351 мл, 2,486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Далее добавляли Et₃N (0,346 мл, 2,486 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Реакцию гасили водой (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6-бром-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле и элюировали в 40% EtOAc в гексане с получением 6-бром-8-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (500 мг, 71,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC время удержания = 1,28 мин [K]. MS (E) m/z: 280,0 (M+H).

Промежуточное соединение F-57: 6-бром-8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



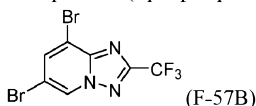
Промежуточное соединение F-57A: 3,5-дибром-1 λ^4 -пиридин-1,2-диамин-2,4,6-триметилбензолсульфонат



К перемешиваемому раствору этил-орто-мезитилсульфонилацетогидроксамата (2,266 г, 7,94 ммоль) в диоксане (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли перхлорную кислоту (1,074 г, 10,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию гасили ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 1-амино-3,5-дибром-1 λ^4 -пиридин-2-аминий-2,4,6-триметилбензолсульфоната. К перемешиваемому раствору 3,5-дибромпиридин-2-аминия (2 г, 7,94 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-амино-3,5-дибром-1 λ^4 -пиридин-2-аминий-2,4,6-триметилбензолсульфонат при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл), экстрагировали DCM (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,2-диамино-3,5-дибромпиридин-1-ий,2,4,6-триметилбензолсульфоната в виде белого твердого вещества (2,1 г, 93,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.88 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 4H), 3.56 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).

Промежуточное соединение F-57B: 6,8-дибром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



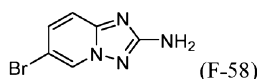
К перемешиваемому раствору 1,2-диамино-3,5-дибромпиридин-1-ий,2,4,6-триметилбензолсуль-

фоната (1 г, 2,141 ммоль) в MeOH (25 мл), охлажденному до 0°C, добавляли трифторуксусный ангидрид (0,351 мл, 2,486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли Et₃N (0,346 мл, 2,486 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, гасили водой (25 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6,8-дибром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле и элюировали 40% EtOAc в гексане с получением 6,8-дибром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (650 мг, 73,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC время удержания = 1,37 мин [K]. MS (E) m/z: 344,0 (M+H).

Промежуточное соединение F-57:

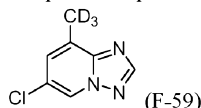
К раствору 6,8-дибром-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (350 мг, 1,015 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли метилат натрия (54,8 мг, 1,015 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6-бром-8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле и элюировали 50% EtOAc в гексане с получением 6-бром-8-метокси-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (160 мг, 53,5%) в виде белого твердого вещества. LC время удержания = 1,26 мин [K]. MS (E) m/z: 294,0 (M-H).

Промежуточное соединение F-58: 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин



Коммерчески доступный реагент: CAS № 356560-80-0.

Промежуточное соединение F-59: 6-хлор-8-тридейтерометил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



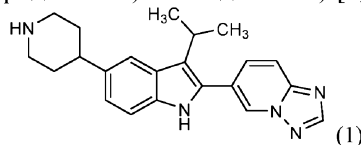
8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин получали на основе общего способа для соединения F-2, начиная с 3-бром-5-хлорпиридин-2-амина. LC время удержания 0,67 мин [TS1].

MS (ES⁺) m/z: 233,9 (M+H).

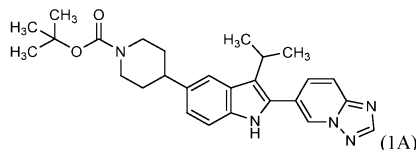
Раствор 8-бром-6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,645 ммоль) в THF (5,0 мл) дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. Добавляли железа (III) ацетилацетонат (22,79 мг, 0,065 ммоль). Светло-желтый раствор становился красным и его снова дегазировали, а затем удаляли и заполняли газообразным азотом трижды. Добавляли тридейтерометилмагния йодид (0,97 мл, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. По завершении реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), хлоридом аммония (10 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с применением метода хроматографии на силикагеле с элюированием гексаном/этилацетатом 0-70% с получением 6-хлор-8-тридейтерометил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (41 мг, 0,240 ммоль, 37,2% выход). LC время удержания 0,64 мин [TS1]. MS (ES⁺) m/z: 171,08 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.50 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Гц, 1H).

Пример 1. 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение 1A: трет-бутил-4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,107 ммоль), 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (31,7 мг, 0,160 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (68,0 мг, 0,320 ммоль). Раствор дегазировали азотом в течение 10 мин. Далее добавляли PdCl₂(dppf) (7,81 мг, 10,67 мкмоль) и раствор дегазировали снова в течение 10 мин. Реакцион-

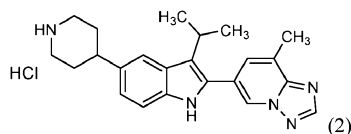
ную смесь нагревали до 75°C в течение 16 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи LCMS. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,109 ммоль). Вещество переносили сразу на следующую стадию без дополнительной очистки.

Пример 1.

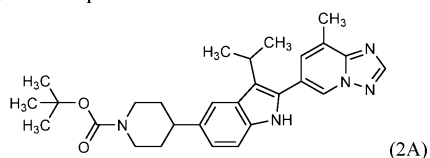
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,109 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 1,4-диоксан (4 н HCl) (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи LCMS. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: Waters Xbridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1%TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1%TFA; градиент: 2-20% В в течение 25 мин с последующим выдерживанием в течение 10 мин при 20% В и выдерживанием в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили с применением центробежного испарителя Genevac. Выход продукта составлял 5,4 мг, и его установленная анализом LCMS чистота составляла 100%. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия 1 пробы: колонка: Ascentis Express C18 (50 × 2,1)мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин. Условия 2 пробы: колонка: Ascentis Express C18 (50 × 2,1)мм, 2,7мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95: 5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин. LCMS MH⁺ = 360, Время удерж. = 0,66 мин [A1]; Протон ЯМР был получен в дейтерированном DMSO.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11.24 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.66-8.55 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.79 (dd, J=9.0, 1.5 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 1.3 Гц, 1H), 3.41 (d, J=12.0 Гц, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (ш, 2H), 1.45(d, J=7.0 Гц, 6H).

Пример 2. 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорид



Промежуточное соединение 2A: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Получение проводили двумя сериями и объединяли для обработки.

Серия #1: К смеси трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 23,73 ммоль), бис(бензонитрил)палладия (II) хлорида (0,182 г, 0,475 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,390 г, 0,949 ммоль) в диоксане (80 мл) в атмосфере азота добавляли пинаколборан (8,61 мл, 59,3 ммоль) и триэтиламин (6,62 мл, 47,5 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляли 2 М раствор трехосновного фосфата калия (35,6 мл, 71,2 ммоль). Далее добавляли 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (4,53 г, 21,36 ммоль), а затем PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,775 г, 0,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 65°C.

Серия #2: В круглодонной колбе объемом 1 л пинаколборан (25,8 мл, 178 ммоль) и триэтиламин (19,85 мл, 142 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (30 г, 71,2 ммоль), бис(бензонитрил) палладий (II) хлорида (0,546 г, 1,424 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (1,169 г, 2,85 ммоль) в диоксане (240 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 85°C в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры сначала очень медленно добавляли 2 М раствор трехосновного фосфата калия (107 мл, 214 ммоль), первые 10 мл. Если больше не наблюдалось пузырьков, быстро добавляли остаток раствора K₃PO₄, а затем добавляли 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (13,59 г, 64,1 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (2,326 г, 2,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 65°C.

Две серии объединяли для обработки. Водный слой удаляли, а органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали через слой целита и концентрировали с получением

темного масла (87 г). Вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат в качестве элюента) с получением 29 грамм продукта. LCMS MH^+ = 430,1 Время удерж. = 0,63 мин [C1];

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.80 (d, J=0.7 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.80 (d, J=12.6 Гц, 2H), 1.56 (qd, J=12.4, 4.0 Гц, 2H), 1.47-1.38 (m, 12H).

Альтернативное получение промежуточного соединения 2A:

В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли трет-бутил-4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (11 г, 26,1 ммоль), бис(бензонитрил)палладия (II) хлорид (0,200 г, 0,522 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (0,429 г, 1,044 ммоль) и диоксан (87 мл). Азот барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин. Далее к реакционной смеси добавляли пинаколборан (9,47 мл, 65,3 ммоль) и триэтиламин (9,10 мл, 65,3 ммоль). Триэтиламин добавляли небольшими порциями, сначала медленно 1/3, а затем остаток 2/3 добавляли быстро. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Температура реакции достигала 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при помощи бани с ледяной водой. Далее добавляли 2 М раствор трехосновного фосфата калия (39,2 мл, 78 ммоль). Первые 1/10 добавляли медленно. Если больше не наблюдалось пузырьков, добавляли остаток раствора K_3PO_4 , а затем 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (4,98 г, 23,49 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (0,853 г, 1,044 ммоль) промывали диоксаном (10 мл). Смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, органический слой и водный слой отделяли. EtOAc использовали для промывания колбы при переносе. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через слой целита и концентрировали с получением 44,4 г неочищенного масла. Его очищали методом хроматографии на силикагеле с применением колонки с 1,5 кг силикагеля. Колонку элюировали гексаном и этилацетатом. Продукт элюировали при 60% этилацетата:гексана с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (9,27 г, 19,58 ммоль, 75% выход) в виде слегка окрашенной пены. LCMS MH^+ : 474,3; HPLC время удерж. 1,15 мин. Способ G.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.61-8.54 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 12H), 1.52-1.49 (s, 3H).

Пример 2.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (29 г, 61,2 ммоль) в DCM (102 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (77 мл, 306 ммоль) через шприц. Наблюдали повышение температуры на несколько градусов. Раствор превращался в суспензию в течение добавления, затем в прозрачный раствор, затем снова в густую суспензию. Добавляли MeOH (306 мл) с получением прозрачного раствора. При помощи LCMS наблюдали приближение завершения реакции через 2,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении на водяной бане ($T=45^\circ C$), а затем разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл). Продукт собирали фильтрацией с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина дигидрохлорида. LC-MS: $M+1= 374$, время удерж. = 0,80 мин., [A1];

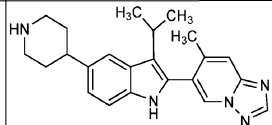
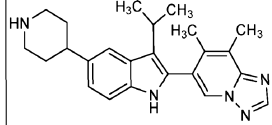
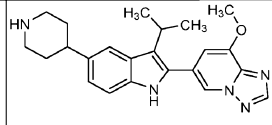
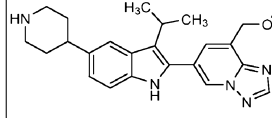
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.80 (d, J=0.7 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 4.09 (q, J=5.3 Гц, 1H), 3.38-3.23 (m, 6H), 3.18 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.06 (d, J=11.5 Гц, 1H), 2.74-2.59 (m, 4H), 1.75 (d, J=10.0 Гц, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 6H).

Альтернативное получение соединения примера 2.

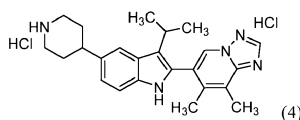
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (7,45 г, 15,73 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (35,4 мл, 142 ммоль) через шприц при комнатной температуре. Раствор превращался в суспензию в течение добавления, затем в прозрачный раствор, затем снова в густую суспензию. Добавляли MeOH (100 мл) с получением прозрачного раствора. Реакцию завершали за 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл). Требуемый продукт HCl соль собирали фильтрацией с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина гидрохлорида (6,4 г, 15,64 ммоль, 99,4% выход) в виде желтого. LCMS MH^+ : 374,1; HPLC время удерж. 0,64 мин. Способ G.

Следующие примеры получали согласно общим процедурам, раскрытым в примерах 1 и 2.

Таблица 3

№ прим.	Структура	Промеж. соед.	LCMS [M+H]	Rt (мин)	Способ
3		F-3	374.3	1.07	QC-ACN-TFA-XB
4		F-4	388.3	1.26	QC-ACN-AA-XB
5		F-5	390.3	1.02	Способ Е
6		F-6	404.3	1.21	QC-ACN-AA-XB

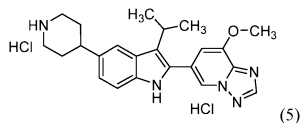
Пример 4. 6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорид



К перемешиваемой суспензии трет-бутил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-карбоксилата (37,8 г, 78 ммоль) в DCM (97 мл) и MeOH (291 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (97 мл, 388 ммоль) при комнатной температуре с получением прозрачного раствора. Через несколько часов реакционная смесь становилась белой суспензией. Реакцию завершили через 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (250 мл). Продукт бис-HCl соль собирали фильтрацией с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, 2 HCl (34,66 г, 75 ммоль, 97% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS MH⁺: 388,3; HPLC время удерж. 1,26 мин. Способ QC-ACN-AA-XB.

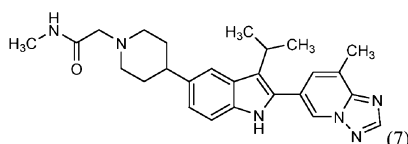
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.08-10.95 (m, 1H), 8.77-8.67 (m, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 3H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.39-1.26 (m, 6H).

Пример 5. 6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорид



К перемешиваемой суспензии трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (46,5 г, 95 ммоль) в DCM (47,5 мл) и MeOH (190 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (119 мл, 475 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч прозрачный раствор становился белой суспензией. Добавляли MeOH (50 мл) и суспензию перемешивали еще один час. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл). Требуемый продукт HCl соль собирали фильтрацией и сушили двое суток с получением 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (33,6 г, 72,7 ммоль, 76% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS MH⁺: 390,1. HPLC время удерж. 0,64 мин. Способ G.

Пример 7. 2-(4-(3-Изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид



Триэтиламин (9,70 мл, 69,6 ммоль) и 2-хлор-N-метилацетамид (2,246 г, 20,88 ммоль) добавляли к

раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2,6 г, 6,96 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали под вакуумом и полученный остаток гасили 150 мл ледяной воды, что приводило к образованию осадка. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и сушили на воздухе. Собранные твердые вещества дополнительно сушили под вакуумом в течение 15 ч с получением 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (1,5 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.42 (d, J=7.20 Гц, 6H), 1.69-1.72 (m, 4H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 6H), 2.85-2.88 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 2H), 7.05 (dd, J=1.60, 8.40 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.59 (d, J=10.00 Гц, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

LCMS для молекулярной формулы C₂₆H₃₂N₆O представляет собой 444,264; получено 445 (M⁺). Waters Xbridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; градиент: 10-50% В в течение 25 мин с последующим выдерживанием в течение 10 мин при 50% В и выдерживанием в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. RT мин: 1,91, длина волны: 220 нм. HPLC: XBridge Phenyl (4,6 × 150) мм, 3,5 мкм SC/749 буфер: 0,05% TFA в воде со значением pH 2,5, подвижная фаза А: буфер:АСМ (95:5), подвижная фаза В: АСН:буфер (95:5), поток: 1 мл/мин, время В% 0 10,12 100,15 100. Время удержания: 6,19 мин.

Следующие примеры получали согласно общим процедурам, раскрытым в примере 7.

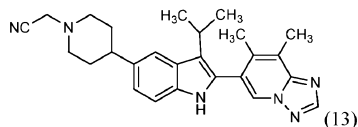
Таблица 4

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ
8		413.3	1.28	QC- ACN- TFA- XB
9		427.2	1.82	QC- ACN- AA- XB

10		430	1.57	QC- ACN- AA- XB
11		431.4	1.24	QC- ACN- AA- XB
12		446.3	1.707	Способ E
13		427.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB
14		441.3	1.27	QC- ACN- TFA- XB
15		445	1.19	QC- ACN- TFA- XB
16		459.5	1.71	QC- ACN- AA- XB

17		460	1.7	QC- ACN- AA- XB
18		494.3	1.71	QC- ACN- AA- XB
19		495.2	1.62	QC- ACN- AA- XB
20		520.5	1.31	QC- ACN- TFA- XB
21		429.2	1.94	Способ Е
22		447.2	1.64	Способ Е
23		461.2	1.73	Способ Е
24		462.4	1.40	Способ Е
25		475.4	1.37	Способ Е

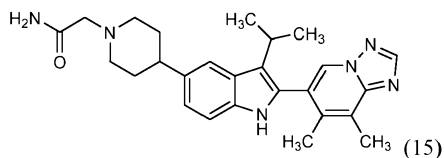
Пример 13. 2-(4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрил



В сосуд объемом 1 драм добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорид (0,050 г, 0,118 ммоль), NMP и DBU (0,025 мл, 0,164 ммоль). Вещество переходило в раствор и добавляли 2-бромацетонитрил (0,014 г, 0,118 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Пробу разбавляли растворителем (90:10:0,1 CH₃CN:вода:ТРА), фильтровали и очищали методом препаративной НЛРС. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие требуемый продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (16,8 мг, 0,039 ммоль, 32,7% выход). LCMS МН⁺: 427,1. HPLC время удерж. 1,30 мин. Способ QC-ACN-TFA-XB.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 3H), 1.90-1.69 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 6H).

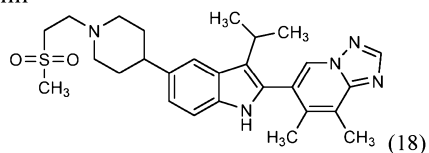
Пример 15. 2-(4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид



В реакционную колбу добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин, 2 HCl (47,66 г, 104 ммоль), DCE (220 мл), DBU (62,4 мл, 414 ммоль) и 2-бромацетамид (17,14 г, 124 ммоль). Реакционную колбу закрывали. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Твердое вещество повторно кристаллизировали с применением этанола с получением 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (42,3 г, 93 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS MH^+ : 445. HPLC время удерж. 1,20 мин. Способ QC-ACN-TFA-XB.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.97-10.86 (m, 1H), 8.78-8.69 (m, 1H), 8.54-8.40 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 5H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 6H).

Пример 18. 6-(3-Изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Получение 1:

В сосуд объемом 40 мл добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,800 г, 2,064 ммоль), DCM (5 мл) и DBU (0,622 мл, 4,13 ммоль). Вещество переходило в раствор и добавляли 2-бромацетамид (0,299 г, 2,168 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органические вещества промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% MeOH/DCM. После концентрирования фракций продукт собирали в виде белого твердого вещества (0,6 г). К нему добавляли 40 мл 10% раствора MeOH/этилацетата и суспензию приводили к кипящему состоянию. Твердые вещества отфильтровывали и промывали горячим MeOH/этилацетатом (1:10). Фильтрат повторно нагревали и запечатывали для повторной кристаллизации. Через 3 суток белое твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом, затем эфиром, и сушили на вакуумном насосе всю ночь с получением 2-(4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (480 мг, 1,07 ммоль, 51,8% выход). MS (M^+) m/z: 445,3 (MH^+). LC время удержания 0,69 мин [G].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11.00-10.85 (m, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 5H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 6H).

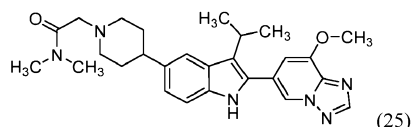
Получение 2:

В реакционный сосуд добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин, 2 HCl (40 г, 87 ммоль), DCE (280 мл) и DBU (45,8 мл, 304 ммоль). Вещество переходило в раствор и добавляли 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (18,46 г, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Пробу концентрировали, разбавляли водой, перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали. Твердое вещество повторно кристаллизировали с применением EtOH с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (40 г, 81 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS MH^+ : 494,3; HPLC время удерж. 1,70 мин. Способ QC-ACN-AA-XB.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.45-8.38 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 5H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 6H).

Пример 25. 2-(4-(3-Изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пи-

пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



Получение 1:

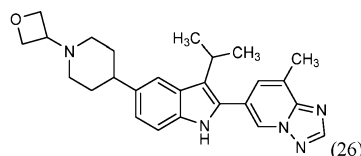
К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,05 г, 0,128 ммоль) в растворяющей смеси THF (2 мл) и DMF (1 мл) добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,023 г, 0,193 ммоль) и TEA (0,179 мл, 1,284 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К твердому веществу добавляли воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: метанол; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (14,2 мг, 0,03 ммоль, 23,31% выход). MS (M⁺) m/z: 475,4 (MH⁺). LC время удержания 1,38 мин [A].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 8.83-8.75 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.41 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.43 (d, J=5.9 Гц, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.22 (d, J=11.0 Гц, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.79 (d, J=1.7 Гц, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.15 (s, 5H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.72 (d, J=7.1 Гц, 6H).

Получение 2:

К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, HCl (30,6 г, 71,8 ммоль) в растворяющей смеси DMF (700 мл) добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (9,62 мл, 93 ммоль) и TEA (50,1 мл, 359 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Исходное вещество превращали в продукт. Далее добавляли воду (2 л) к вышеуказанному раствору, верхний слой и нижний слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением твердого вещества, которое очищали повторной кристаллизацией из этанола с получением 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (28,3 г, 59,3 ммоль, 83% выход). LCMS MH⁺: 475,2. HPLC время удерж. 0,66 мин. Способ G. C: 68,28%, H: 7,19%, N: 17,63%.

Пример 26. 6-(3-Изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорида (24,5 г, 59,8 ммоль) в DCM (610 мл) добавляли триэтиламин (24,19 г, 239 ммоль), оксетан-3-он (17,23 г, 239 ммоль), уксусную кислоту (7,18 г, 120 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (50,7 г, 239 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин при помощи LCMS наблюдали 20% превращения; и после всей ночи при помощи HPLC наблюдали отсутствие исходного вещества. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в 500 мл этилацетата и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (4 × 300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали повторной кристаллизацией из смеси EtOH/вода (20/80), сушили с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (24,6 г, 57,0 ммоль, 95% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS MH⁺ = 430,1, время удерж. = 0,63 мин; колонка: VEN C18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм, сосуд: 3:1; HPLC время удерж. 7,86 мин. Waters XSelect CSH C18, 2,5 мкм, 4,6 мкм × 7,5 мм. растворитель А: H₂O с 0,1% TFA. растворитель В ACN с 0,1% TFA. Начало градиентного режима %В 10% 16 мин 45% В 20 мин 90% 24 мин 90% 25 мин 10%, время остановки 25 мин, скорость потока 1,5 мл/мин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56 (d, J=16.5 Гц, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.64-4.33 (m, 4H), 4.72-4.27 (m, 4H), 3.65 (br. s., 2H), 3.47-3.12 (m, 2H), 2.79 (d, J=10.4 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99-1.59 (m, 7H), 1.41 (d, J=6.8 Гц, 6H).

Альтернативное получение соединения примера 26.

К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорида (24,5 г, 59,8 ммоль) в DCM (610 мл) добавляли триэтиламин (24,19 г, 239

ммоль), оксетан-3-он (17,23 г, 239 ммоль), уксусную кислоту (7,18 г, 120 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (50,7 г, 239 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре, через 5 мин реакция проходила на 20%. Реакцию оставляли завершаться всю ночь. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 500 мл этилацетата и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл \times 4), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с удалением Pd при обработке, как описано ниже, и повторно кристаллизировали из смеси $\text{EtOH}/\text{вода}$ (20/80) и сушили с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (24,6 г, 57,0 ммоль, 95% выход) в виде твердого вещества. LCMS MH^+ : 430,1; HPLC время удерж. 0,63 мин. Способ G.

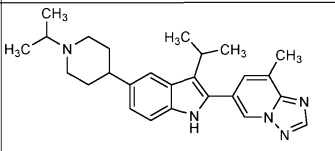
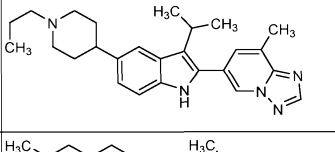
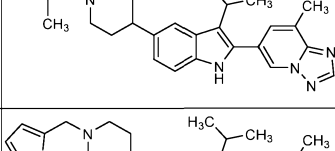
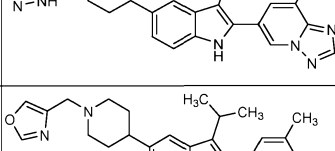
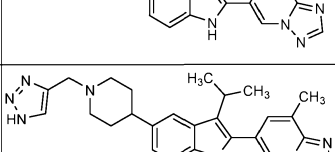
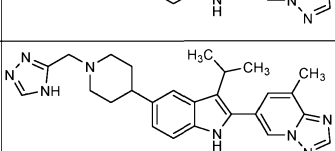
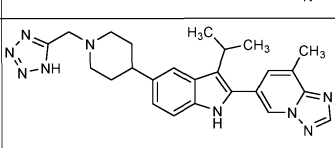

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.18-11.05 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.58-8.47 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H).

Процедура удаления Pd:

Для удаления Pd пробу обрабатывали с применением следующих стадий: 1. Неочищенную пробу растворяли в 500 мл THF и обрабатывали SiliaMetS@DMT (40 г, от SiliCycle). Раствор перемешивали всю ночь при комнатной температуре в атмосфере N_2 . 2. После фильтрации растворитель удаляли и остаток растворяли в AcOEt и промывали соевым раствором и сушили. 3. После концентрирования остаток повторно кристаллизировали из EtOH -воды (20/80) с получением продукта.

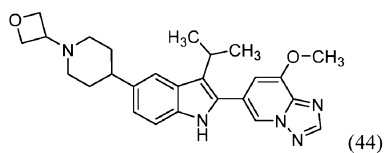
Следующие примеры получали согласно общим процедурам примера 26.

Таблица 5

27		416.4	2.39	Способ F
28		416	1.43	QC- ACN- AA- XB
29		430.1	1.7	QC- ACN- AA- XB
30		454.2	1.29	QC- ACN- TFA- XB
31		455.3	1.54	QC- ACN- AA- XB
32		455.2	1.22	QC- ACN- TFA- XB
33		455.4	1.11	QC- ACN- TFA- XB
34		455.9	1.13	QC- ACN- AA- XB

35		458.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
36		459.3	1.37	Способ А
37		506.3	1.43	QC- ACN- AA- XB
38		444.3	1.24	QC- ACN- TFA- XB
39		469.2	1.46	QC- ACN- AA- XB
40		471.9	1.47	QC- ACN- AA- XB
41		473.4	1.41	QC- ACN- AA- XB
42		483	1.52	QC- ACN- AA- XB
43		483	1.68	QC- ACN- AA- XB
44		446.2	1.91	Способ Е
45		474.4	1.31	Способ Е

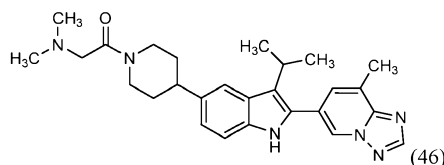
Пример 44. 6-(3-Изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина дигидрохлорида (39,7 г, 86 ммоль) в DCM (859 мл) добавляли триэтиламин (34,8 г, 343 ммоль), оксетан-3-он (24,75 г, 343 ммоль), уксусную кислоту (10,31 г, 172 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (72,8 г, 343 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 9 ч исходное вещество больше не определялось. Растворитель удаляли роторным испарителем. Остаток растворяли в 1500 мл этилацетата и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл × 4), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали повторной кристаллизацией из смеси EtOH/вода (60/40) дважды, сушили с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (32,3 г, 72,2 ммоль, 84% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS MH⁺: 446,1. HPLC время удерж. 0,63 мин. Способ G.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.42-8.31 (m, 2H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 4H), 4.12-4.03 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H).

Пример 46. 2-(Диметиламино)-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

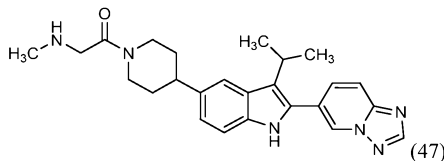


К раствору 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридина (75 мг, 0,201 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TEA (0,140 мл, 1,004 ммоль), 2-(диметиламино)уксусную кислоту (20,71 мг, 0,201 ммоль) и NATU (76 мг, 0,201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли метанолом (2 мл) пропускали через шприцевой фильтр, чтобы отфильтровать неорганические вещества, а затем очищали методом препаративной хроматографии с обращенной фазой. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге. Выход продукта составлял 11,7 мг и его установленная чистота LCMS чистота составляла 96%. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия 1 пробы: колонка: Ascentis Express C18 (50 × 2,1)мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; температура: 50° C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин. Условия 2 пробы: колонка: Ascentis Express C18 (50 × 2,1) мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50° C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин; поток: 1,1 мл/мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.12 (d, J=6.00 Гц, 3H), 1.44 (d, J=6.80 Гц, 6H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.71 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.60 (d, J=11.20 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=1.20, 8.40 Гц, 1H), 7.30 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.80 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

LCMS для молекулярной формулы C₂₆H₃₂N₆O представляет собой 444,264, получено 445 (M⁺). Waters Xbridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM NH₄OAc; градиент: 10-50% В в течение 25 мин с последующим выдерживанием в течение 10 мин при 50% В и выдерживанием в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. R₁ мин: 1,91, длина волны: 220 нм.

Пример 47. 1-(4-(2-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он



В сосуд объемом 1 драм добавляли 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,035 г, 0,091 ммоль), CH₃CN, TEA (0,038 мл, 0,273 ммоль) и NATU (0,036 г, 0,091 ммоль). Вещество переходило в раствор и добавляли 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусную кислоту (0,034 г, 0,182 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и оставляли перемешиваться всю ночь при комнатной температуре. Через 18 ч при помощи LC-MS наблюдали образование продукта. Пробы разбавляли этилацетатом и промывали водой. Объединенные

органические вещества промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. К этому добавляли 1 мл DCM и 1 мл 4 M HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, концентрировали, разбавляли растворителем В (90:10:0,1 CH_3CN :вода:ТГА), фильтровали и очищали методом препаративной хроматографии с обращенной фазой. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге. Выход продукта составлял 7,4 мг и его установленная анализом LCMS чистота составляла 96%. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия 1 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C ; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. Условия 2 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C ; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. Протон ЯМР был получен в дейтерированном DMSO. LC-MS: $M+1 = 431$, время удерж. = 1,127 мин, [D1]. Протон ЯМР был получен в дейтерированном DMSO.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J=10.4$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=13.0$ Гц, 1H), 3.88 (d, $J=13.2$ Гц, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.88 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 5H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.0$ Гц, 6H).

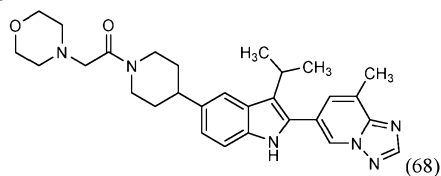
Следующие примеры получали согласно общим способами, раскрытым в примерах 46 или 47.

Таблица 6

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ
48		415.9	1.62	QC- ACN- AA- XB
49		441.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB
50		445.3	1.47	Способ А
51		445.1	1.21	QC- ACN- AA- XB
52		446.4	1.57	Способ Е
53		446.2	1.70	Способ Е
54		455.3	1.74	QC- ACN- AA- XB
55		456.4	1.85	Способ Е

56		457.4	1.27	Способ F
57		459.5	1.16	QC- ACN- TFA- XB
58		459.4	1.29	Способ F
59		459.4	1.29	Способ F
60		460.3	1.79	A
61		460.4	1.66	Способ F
62		461.3	1.43	Способ E
63		462.3	1.52	Способ E
64		472.4	1.56	Способ E
65		472.4	2.12	Способ E
66		473	1.65	QC-ACN-AA- XB
67		475.3	1.50	Способ E

Пример 68. 1-(4-(3-Изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он



6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина гидрохлорид (0,250 г, 0,610 ммоль) растворяли в NMP (5 мл). Последовательно добавляли Et₃N (0,255 мл, 1,829 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,073 мл, 0,915 ммоль). За реакцией наблюдали при помощи LCMS. После перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь разбавляли NMP и использовали в виде раствора на следующей стадии.

2-Хлор-1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон (0,035 г, 0,078 ммоль) растворяли в NMP (1 мл). Последовательно добавляли DBU (0,059 мл, 0,389 ммоль) и морфолин (0,020 мл, 0,233 ммоль). За реакцией наблюдали при помощи LCMS. Реакционную смесь перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли растворителем (90:10 АСN:вода, 0,1% TFA) и неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге.

Выход продукта составлял 37,9 мг и его установленная анализом LCMS чистота составляла 100%. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия 1 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. Условия 2 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. LC-MS: M+1 = 501, время удерж. = 1,157 мин., [D1]. Протон ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

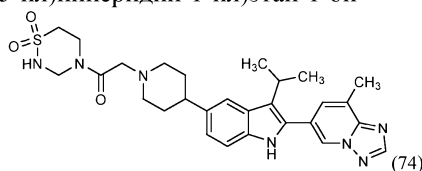
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 8.79 (d, J=0.8 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J=6.4 Гц, 2H), 7.29 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.2 Гц, 1H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.19-3.02 (m, 6H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.2 Гц, 6H).

Следующие примеры получали согласно общему способу, раскрытому в примере 68.

Таблица 7

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ
69		487.4	1.28	Способ F
70		473.4	1.35	Способ E
71		489.4	1.40	Способ E
72		473.4	1.39	Способ E
73		487.4	1.25	Способ F

Пример 74. 1-(1,1-Диоксидо-1,2,4-гиадиазинан-4-ил)-2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



Промежуточное соединение 74A: 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота

В стеклянном сосуде 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,580 г, 1,233 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (8,22 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (1,074 мл, 6,16 ммоль). В сосуд добавляли метил-2-бромацетат (0,141 мл, 1,479 ммоль), что приводило к прозрачному, ярко-желтому раствору. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси под струей азота. Вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с применением гексана и этилацетата в качестве элюентов (0%-100% градиент этилацетата). Фракции продукта объединяли и выпаривали досуха. Вещество растворяли в 2 мл THF и 2 мл MeOH и обрабатывали 2 мл 4 М NaOH. Далее добавляли 1 мл воды и смесь перемешивали при 45°C всю ночь. Смесь разбавляли водой и подкисляли до значения pH 5 при помощи 1 н HCl. Этилацетат добавляли и слои разделяли. Объединенные органические вещества промывали и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты.

Пример 74.

В сосуд объемом 2 драма добавляли 2-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусную кислоту (0,025 г, 0,058 ммоль), CH₃CN и TEA (0,024 мл, 0,174 ммоль). Пробу переносили в раствор и добавляли HATU (0,033 г, 0,087 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и оставляли перемешиваться всю ночь при комнатной температуре. Пробу разбавляли растворителем (90:10:0,1 CH₃CN:вода: TFA), фильтровали, а затем очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-

60% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге. Выход продукта составлял 0,8 мг и его установленная анализом LCMS чистота составляла 99%. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. Условия 1 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. Условия 2 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; определение: UV при 220 нм. Протон ЯМР получали в дейтерированном DMSO.

Следующие примеры получали согласно общему способу, описанному в примере 74.

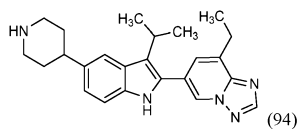
Таблица 8

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ
75		471.4	1.72	Способ E
76		473.4	1.56	Способ E
77		515.4	1.40	Способ E

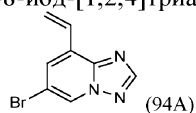
78		485.4	1.25	Способ F
79		513.4	1.08	Способ F
80		487.4	1.29	Способ F
81		473.4	1.83	Способ E
82		515.4	1.10	Способ F
83		501.4	1.06	Способ F
84		501.4	1.05	Способ F

85		558.5	0.96	Способ F
86		471.4	1.13	Способ F
87		473.4	1.23	Способ F
88		501.4	1.11	Способ F
89		499.4	1.3	Способ F
90		485.4	1.59	Способ E
91		549.4	1.52	Способ E
92		501.4	1.66	Способ E
93		485.4	1.58	Способ E

Пример 94. 8-Этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириндин

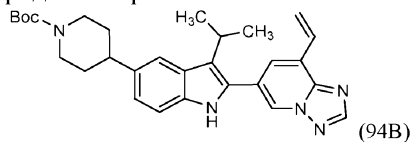


Промежуточное соединение 94А: 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириндин



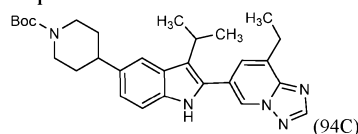
К перемешиваемому раствору 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (100 мг, 0,309 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли пинаколовый сложный эфир винилбороновой кислоты (62,0 мг, 0,463 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин с применением N₂. Далее добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,61 мг, 0,015 ммоль) и Et₃N (0,129 мл, 0,926 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали органический слой с получением 6-бром-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (70 мг, 95%). LC время удержания 1.04 мин [K]. MS (E-) m/z: 226 (M+H).

Промежуточное соединение 94B: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,640 ммоль) и 6-бром-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (215 мг, 0,961 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (408 мг, 1,921 ммоль). Смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин. Далее добавляли PdCl₂(dppf) (46,9 мг, 0,064 ммоль), смесь дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали 80°C в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. LC время удержания 1,74 мин [K]. MS (E-) m/z: 486 (M+H).

Промежуточное соединение 94C: трет-бутил-4-(2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

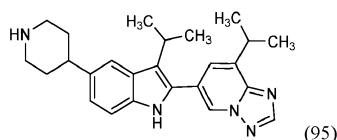


Раствор трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,371 ммоль) в этилацетате (15 мл) продували азотом (N₂). Добавляли палладий на углеродном носителе (39,4 мг, 0,371 ммоль) и смесь продували N₂ трижды. Газообразный водород (H₂) вводили при помощи баллона в смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целит, фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали в 15% этилацетате в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS время удержания 1,70 мин [K]. MS (E-) m/z: 488 (M+H).

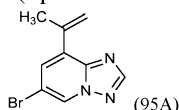
Пример 94.

К раствору трет-бутил-4-(2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,287 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,05 мл, 0,100 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. LCMS при следующих условиях: Waters Xbridge C18, 19 × 150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19 × 10 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза B: 95:5 метанол:вода с 10 mM NH₄OAc; градиент: 15-65% B в течение 25 мин с последующим выдерживанием в течение 10 мин при 65% B и выдерживанием в течение 5 мин при 100% B; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили с применением центробежного испарителя Genevac с получением 8-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридина (5,4 мг, 8,5%) в виде белого твердого вещества. LC время удержания = 1,38 мин [E]. MS (E-) m/z: 388 (M+H).

Пример 95. 8-Изопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

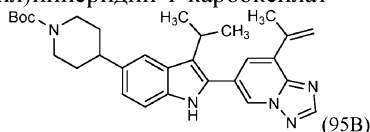


Промежуточное соединение 95A: 6-бром-8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



К перемешиваемому раствору 6-бром-8-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (300 мг, 0,926 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (202 мг, 1,204 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (590 мг, 2,78 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин. Далее добавляли $PdCl_2(dppf)$ (67,8 мг, 0,093 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали $EtOAc$ и концентрировали. Неочищенную массу очищали методом хроматографии на силикагеле с применением 60% $EtOAc$ -гексана с получением (6-бром-8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (200 мг, 0,840 ммоль, 91% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LC время удержания 1,19 мин [K]. MS (E) m/z: 240 (M+H).

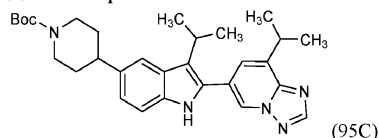
Промежуточное соединение 95B: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,640 ммоль), 6-бром-8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (229 мг, 0,961 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (408 мг, 1,921 ммоль), дегазированный N_2 в течение 10 мин, затем добавляли $PdCl_2(dppf)$ (46,9 мг, 0,064 ммоль).

Реакционную смесь нагревали $100^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через целитный слой, промывали $EtOAc$ и концентрировали с получением неочищенного вещества. Это вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Неочищенную массу очищали на колонке ISCO с силикагелем с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 81% выход) в виде коричневой жидкости. LC время удержания 1,87 мин [K]. MS (E-) m/z: 500 (M+H).

Промежуточное соединение 95C: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



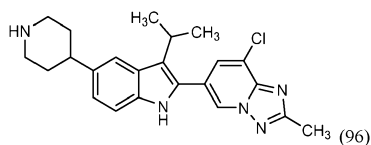
Раствор трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-(проп-1-ен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,360 ммоль) в этилацетате (15 мл) продували азотом (N_2). Далее добавляли палладий на углеродном носителе (38,3 мг, 0,360 ммоль) и смесь трижды продували N_2 . Газообразный водород (H_2) вводили при помощи баллона в смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле и соединение элюировали в 15% этилацетате в гексане. Фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 89% выход). LCMS время удержания 1,81 мин [K]. MS (E) m/z: 502 (M+H).

Пример 95:

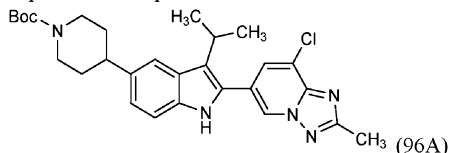
К раствору трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(8-изопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,279 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (5 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенную пробу очищали методом препаративной LCMS при следующих условиях: Waters Xbridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; предколлонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, 5 мкм; подвижная фаза A:5:95 метанол:вода с 10 mM NH_4OAc ; подвижная фаза B: 95:5 метанол:вода с 10 mM NH_4OAc ; градиент: 15-65% B в течение 25 мин с последующим выдерживанием в течение 10 мин при 65% B и выдерживанием в течение 5 мин при 100% B; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили с применением центробежного испарителя Genevac с получением 8-изопропил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,5 мг, 1,3%) в виде белого твердого вещества. LC время удержания =

1,49 мин [E]. MS (E) m/z: 402 (M+H).

Пример 96. 8-Хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Промежуточное соединение 96А: трет-бутил-4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-карбоксилат



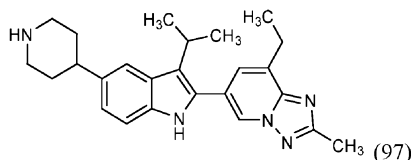
Раствор трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,27 ммоль), 6-бром-8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,158 г, 4,70 ммоль) и трехосновного фосфата калия (2,231 г, 12,81 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (4 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Далее добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,174 г, 0,213 ммоль) и смесь дегазировали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения. Остаток поглощали в DCM (1 мл) и повторно кристаллизировали петролейным эфиром (3×10 мл). Образованное коричневое твердое вещество фильтровали и сушили с получением трет-бутил-4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, 2,76 ммоль, 64,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS время удержания 3,74 мин [D]. MS (E) m/z: 508,3 (M+H).

Пример 96.

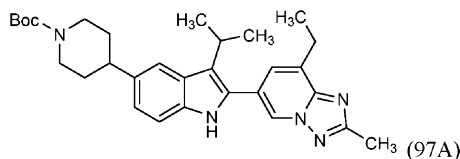
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,492 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли TFA (0,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 2 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-35% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 8-хлор-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,200 г, 99% выход) в виде бледного твердого вещества. LC время удержания = 2,31 мин [E]. MS (E) m/z: 409,4 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.32-1.52 (m, 7 H) 1.80-1.96 (m, 3H) 2.07 (s, 1H) 2.28-2.40 (m, 1H) 2.61-2.72 (m, 1H) 2.88-3.04 (m, 2H) 3.17 (d, J=5.02 Гц, 2H) 3.21-3.28 (m, 2H) 4.10 (q, J=5.02 Гц, 1H) 7.02 (dd, J=8.53, 1.51 Гц, 1H) 7.35 (d, J=8.03 Гц, 1H) 7.57 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.51 Гц, 1H) 8.77-8.94 (m, 1H) 11.24(s, 1H).

Пример 97. 8-Этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Промежуточное соединение 97А: трет-бутил-4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(2-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,1 мг, 0,197 мкмоль), этилбороновой кислоты (0,015 мг, 0,197 мкмоль) и двухосновного фосфата калия (0,086 мг, 0,492 мкмоль) в толуоле (2 мл) и воде (0,5 мл) дегази-

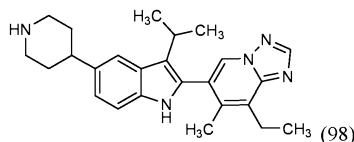
рвали N₂ в течение 10 мин. Далее добавляли Pd(OAc)₂ (4,42 мкг, 0,020 мкмоль) и трициклогексилфосфин (2,76 мкг, 0,0098 мкмоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 1,59 ммоль, 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS время удержания 3,93 мин [D]. MS (E) m/z: 502,3 (M+H).

Пример 97.

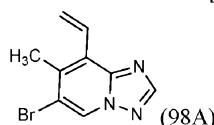
К раствору трет-бутил-4-(2-(8-этил-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,08 г, 0,159 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли 4 M HCl в диоксане (0,399 мл, 1,595 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 8-38% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 8-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,0013 г, 2% выход) в виде бледного твердого вещества. LC время удержания = 1,369 мин [D1]. MS (E) m/z: 402 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=18.6 Гц, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Гц, 1H), 3.19-3.16 (m, 5H), (3.08-2.95 (m, 8H), 2.08 (s, 1H), 1.99 (d, J=13.2 Гц, 6H), 1.87 (d, J=12.2 Гц, 7H), 1.45 (d, J=7.1 Гц, 9H), 1.40-1.34 (m, 3H).

Пример 98. трет-Бутил-4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

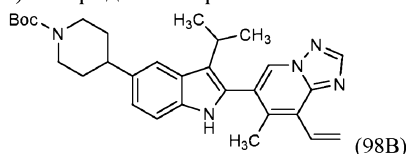


Промежуточное соединение 98А: 6-бром-7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



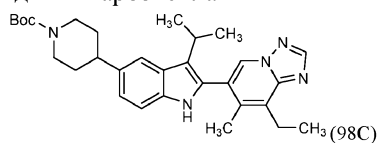
Раствор 6-бром-8-йод-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,25 г, 0,740 ммоль) и винилтрифторбората калия (0,099 г, 0,740 ммоль) в этаноле (5 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Далее добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,030 г, 0,037 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин, а затем добавляли ТЕА (0,412 мл, 2,96 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6-бром-7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,25 г, 0,473 ммоль, 63,9% выход) в виде желтого твердого вещества. LCMS время удержания 1,42 мин [H]. MS (E) m/z: 240,3 (M+2H).

Промежуточное соединение 98В: трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,854 ммоль), 6-бром-7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,224 г, 0,939 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,446 г, 2,56 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Далее добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,035 г, 0,043 ммоль) и смесь снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения. Остаток поглощали в DCM (1 мл) и повторно кристаллизовали при помощи петролейного эфира (3 × 10 мл). Неочищенное вещество очищали методом combiflash 5% MeOH/CHCl₃. Концентрированием фракций получали трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,700 ммоль, 82%) в виде желтого твердого вещества. LCMS время удержания 3,11 мин [D]. MS (E) m/z: 500,3 (M+H).

Промежуточное соединение 98С: трет-бутил-4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(3-изопропил-2-(7-метил-8-винил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,700 ммоль) в метаноле (10 мл) продували азотом (N₂). Далее добавляли Pd/C (0,019 г, 0,018 ммоль) и смесь трижды продували N₂. Газообразный водород (H₂) вводили при помощи баллона в смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целитный слой, фильтрат собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,498 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. LCMS время удержания 4,45 мин [Н]. MS (E) t/z. 502,3 (M+H).

Пример 98.

К раствору трет-бутил-4-(2-(8-этил-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,498 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (0,249 мл, 0,997 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: метанол; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 8-этил-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (180 мг, 90%) в виде бледного твердого вещества. LCMS время удержания 1,368 мин [Е]. MS (E) m/z: 402,2 (M+H).

Следующие примеры получали согласно общим процедурам, раскрытым в примерах 1 и 2.

Таблица 9

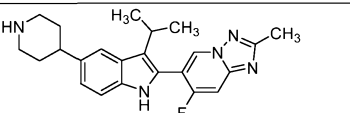
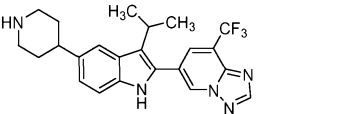
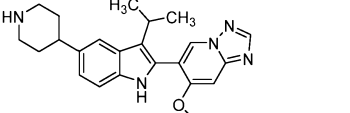
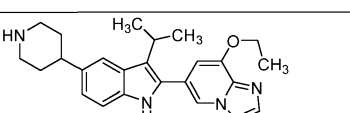
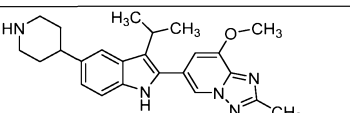
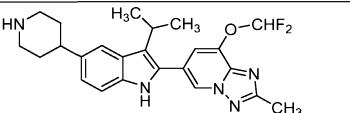
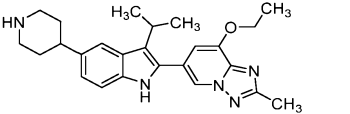
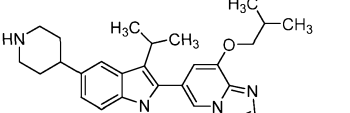
№ прим.	Фрагмент исходного вещества	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
99	F-17		418.2	1.33	QC-AC N-AA- XB
100	F-10		417.9	1.18	QC-AC N-AA- XB
101	F-12		418.0	0.65	A1
102	F-14		392.0	1.2	QC-AC N-AA- XB
103	F-9		403.9	1.14	QC-AC N-TFA- XB

104	F-11		404.2	0.99	QC-AC N-AA- XB
105	F-13		399.1	1.21	QC-AC N-AA- XB
106	F-14		392.0	1.2	QC-AC N-TFA- XB
107	F-14		392.0	1.42	QC-AC N-AA- XB
108	F-8		389.9	0.88	QC-AC N-AA- XB
109	F-58		361.3	0.71	QC-AC N-AA- XB
110	F-18		388.2	1.25	QC-AC N-TFA- XB
111	F-19		385.2	1.19	QC-AC N-TFA- XB
112	F-20		378.0	1.148	QC-AC N-AA XB
113	F-8		390.2	0.61	A1
114	F16		420.2	0.61	A1
115	F-7		---	0.63	A1
116	F-16		462.2	0.67	A1
117	F-59		377.2	0.66	TS1

Таблица 10

№ прим.	Фрагмент исходного вещества	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
118	F-39		395.3	2.01	Е
119	F-36		409.1	1.37	Е
120	F-40		443.2	1.78	Е
121	F-1		346.6	0.81	Е
122	F-21		375.3	1.06	Е
123	F-22		375.2	1.28	Е
124	F-23		389.3	1.22	F
125	F-24		389.2	1.30	F
126	F-25		392.3	1.39	F

037530

127	F-26		391.3	1.13	E
128	F-27		428.2	1.46	F
131	F-28		391.3	0.95	E
132	F-29		405.3	1.16	E
133	F-31		405.2	1.37	E
134	F-32		441.2	1.43	E
135	F-30		419.3	1.39	E
136	F-33		433.4	1.41	E

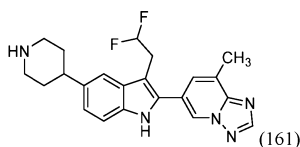
138	F-34		423.2	1.42	E
140	F-35		405.2	1.36	E
141	F-54		415.1	1.40	F
142	F-21		396.3	0.88	E
143	F-41		446.3	1.37	E
144	F-45		404.2	1.43	F
145	F-46		458.2	1.49	F
146	F-47		448.3	1.32	F

037530

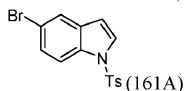
147	F-48		480.2	1.28	F
148	F-49		493.2	1.28	F
149	F-44		459.3	1.07	F
150	F-41		460.3	1.42	F
151	F-52		401.3	1.21	F
152	F-55		414.2	1.36	F
153	F-40		443.2	1.33	E

154	F-57		459.2	1.68	E
155	F-37		389.2	1.15	F
156	F-5		412.2	0.92	E
157	F-5		376.4	1.34	D
158	F-2		360.2	1.40	D
159	F-51		465.3	1.54	N
160			426.2	1.35	N

Пример 161. 6-(3-(2,2-Дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

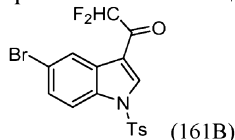


Промежуточное соединение 161A: 5-бром-1-тозил-1H-индол



К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-индола (5,0 г, 25,5 ммоль), TsCl (6,03 г, 31,6 ммоль) и тетрабутиламмоний гидросульфата (0,63 г, 1,855 ммоль) в толуоле (100 мл) по каплям добавляли NaOH (50% раствор в воде, 10,20 г, 255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (20 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл), объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле. Соединение элюировали в 4% EA в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-1-тозил-1H-индола (7,1 г, 20,27 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC время удержания = 2,230 мин [A]. MS (E) m/z: 393,3 (M-H).

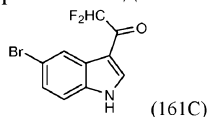
Промежуточное соединение 161B: 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



К суспензии AlCl₃ (6,85 г, 51,4 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли ангидрид дифлоруксусной кислоты (4,47 г, 25,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли раствор 5-бром-1-тозил-1H-индола (3 г, 8,57 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакцию гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали DCM (2 × 50 мл), объединенные экстракты промывали водным NaHCO₃, соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, соединение элюировали в 10% EtOAc в гексане, фракцию со-

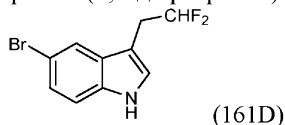
бирали и концентрировали с получением 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (2,21 г, 4,1 ммоль) в виде кристаллического твердого вещества. LC время удержания = 2,732 мин [A]. MS (E) m/z: 428,0 (M+H).

Промежуточное соединение 161C: 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



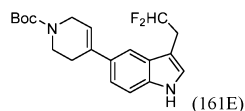
К раствору 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (0,2 г, 0,467 ммоль) в растворяющей смеси THF (4 мл) и MeOH (4,00 мл) добавляли CS₂CO₃ (0,45 г, 1,381 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли минимальным количеством воды и не растворившиеся твердые вещества фильтровали и сушили под вакуумом с получением 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (105 мг, 0,244 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC время удержания = 2,233 мин [A]. MS (E) m/z: 276 (M+2H).

Промежуточное соединение 161D: 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол



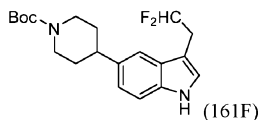
К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (0,25 г, 0,912 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NH₃DMS (1,368 мл, 2,74 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакцию гасили водой (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали бикарбонатом натрия (2 × 25 мл) и водой (2 × 25 мл), объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, соединение элюировали при 8% этилацетата/гексана, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индола (120 мг, 0,438 ммоль) в виде масла. LC время удержания = 2,802 мин [D]. MS (E) m/z: 260 (M+H).

Промежуточное соединение 161E: трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



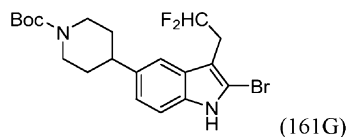
Трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат получали согласно общей процедуре, описанной для промежуточного соединения Т-1В, с применением 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индола в качестве исходного промежуточного соединения (0,14 г, 80% выход). LC время удержания 3,075 мин [D]. MS (E) m/z: 361,2 (M+H).

Промежуточное соединение 161F: трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



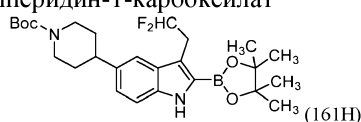
Трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре, описанной для промежуточного соединения Т-1С с применением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в качестве исходного промежуточного соединения (0,9 г, 88% выход). LC время удержания 3,282 мин [D]. MS (E) m/z: 265,0 (M+H-Вос).

Промежуточное соединение 161G: трет-бутил-4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



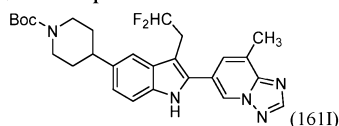
Трет-бутил-4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре, описанной для промежуточного соединения 194D, с применением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного промежуточного соединения (0,3 г, 52% выход). LC время удержания 1,10 мин [G]. MS (E) m/z: 389,0 (M+2H-tBu).

Промежуточное соединение 161H: трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь пинаколборана (1,444 г, 11,28 ммоль), трет-бутил-4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,256 ммоль), бис(бензонитрил)палладия (II) хлорида (0,086 г, 0,226 ммоль), ТЕА (0,683 г, 6,77 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (0,092 г, 0,226 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в герметизированной пробирке. Реакцию гасили ледяной водой. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 25% этилацетатом в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,650 г, 1,325 ммоль, 58,8% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. LC время удержания 3,282 мин [D]. MS (E) m/z: 435,4 (M+H-tBu).

Промежуточное соединение 161I: трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

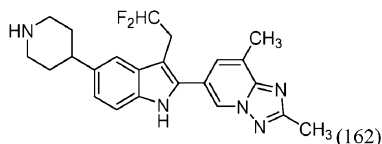


Смесь трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,300, 0,612 ммоль), 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,156 г, 0,734 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (0,050 г, 0,061 ммоль) и трифосфата калия (0,390 г, 1,835 ммоль) в растворяющей смеси диоксана (20 мл) и воды (2,5 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Далее полученную взвесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и промывали избытком этилацетата, объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, соединение элюировали 85% этилацетатом и петролейным эфиром с получением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,210 г, 0,424 ммоль, 69,3% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LC время удержания 1,42 мин [G]. MS (E) m/z: 496,4 (M+H).

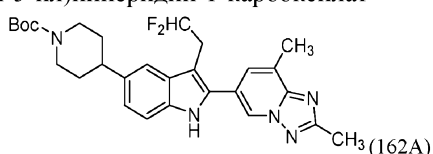
Пример 161.

К раствору трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,210 г, 0,424 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1,059 мл, 4,24 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром, сушили под вакуумом с получением 6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (0,165 г, 0,417 ммоль, 98% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS время удержания 1,021 мин [E]. MS (E) m/z: 396,2 (M+H).

Пример 162. 6-(3-(2,2-Дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2,8-диметил-1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Промежуточное соединение 162 A: трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре, описанной для промежуточного со-

единения 161I, с применением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,250 г, 0,510 ммоль). LC время удержания 3,102 мин [D]. MS (E)m/z: 510,2 (M+H).

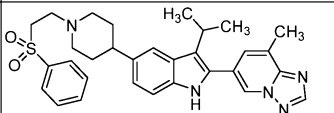
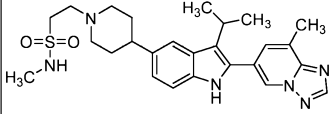
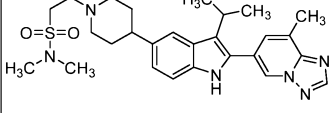
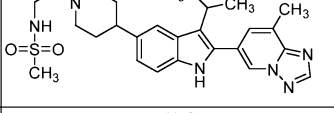
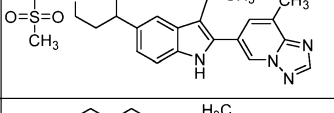
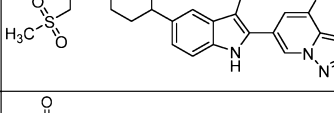
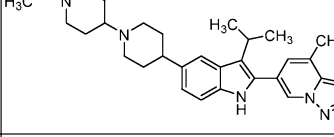
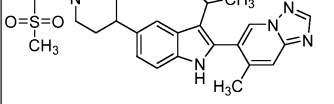
Пример 162.

6-(3-(2,2-дифторэтил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин получали согласно общей процедуре, описанной в примере 161, с применением трет-бутил-4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(2,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,392 ммоль). LC время удержания 1,831 мин [D]. MS (E) m/z: 410,2 (M+H).

Следующие примеры получали согласно общим процедурам, раскрытым в примере 7.

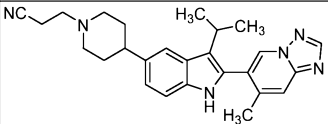
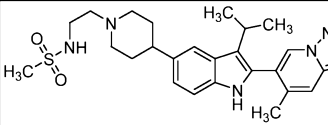
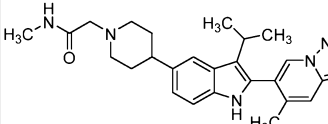
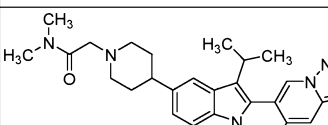
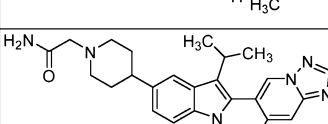
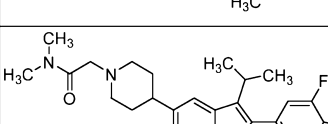
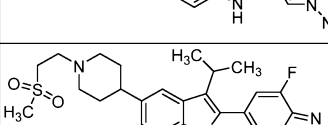
Таблица 11

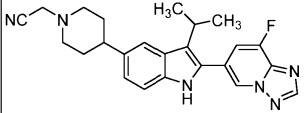
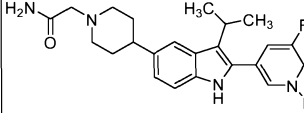
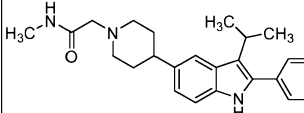
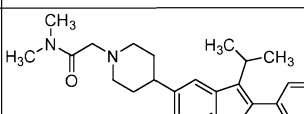
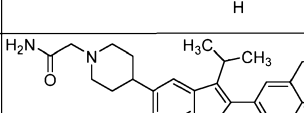
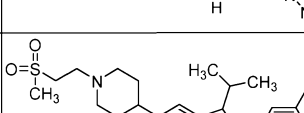
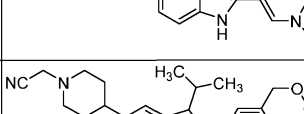
№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
163	ПРИМ-99		503.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
164	ПРИМ-1		445.4	1.31	QC-ACN-AA-XB
165	ПРИМ-2		444.4	1.7	QC-ACN-AA-XB
166	ПРИМ-2		431.9	1.33	QC-ACN-TFA-XB
167	ПРИМ-2		550.9	1.75	QC-ACN-AA-XB
168	ПРИМ-2		481.2	1.48	QC-ACN-AA-XB
169	ПРИМ-2		484.0	1.85	QC-ACN-AA-XB
170	ПРИМ-2		427.1	1.17	QC-ACN-TFA-XB
171	ПРИМ-2		453.0	1.97	QC-ACN-AA-XB
172	ПРИМ-2		453.0	2.09	QC-ACN-AA-XB

173	ПРИМ-2		542.0	2.16	QC-ACN-AA-XB
174	ПРИМ-2		495.1	1.58	QC-ACN-AA-XB
175	ПРИМ-2		509.0	1.76	QC-ACN-AA-XB
176	ПРИМ-2		495.0	1.34	QC-ACN-TFA-XB
177	ПРИМ-2		480.1	1.08	QC-ACN-TFA-XB
178	ПРИМ-2		495.1	1.25	QC-ACN-AA-XB
179	ПРИМ-2		499.4	1.23	QC-ACN-AA-XB
180	ПРИМ-3		480.1	1.56	QC-ACN-AA-XB

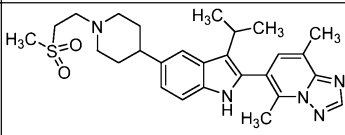
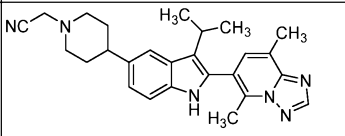
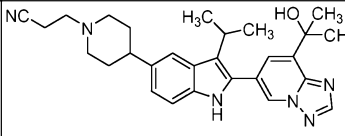
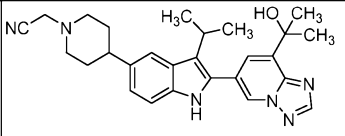
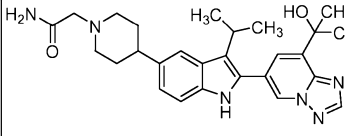
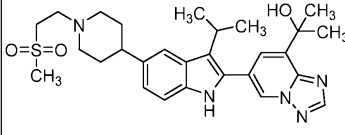
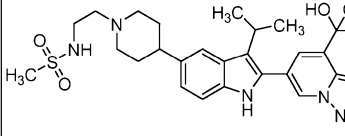
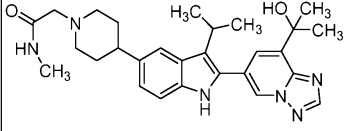
037530

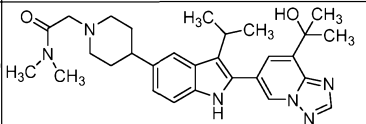
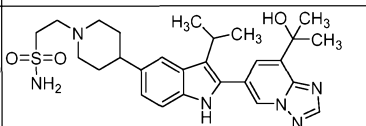
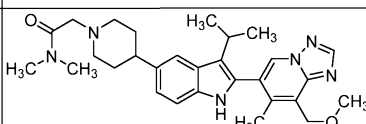
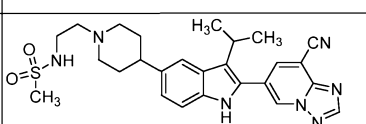
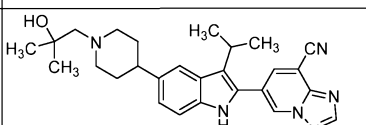
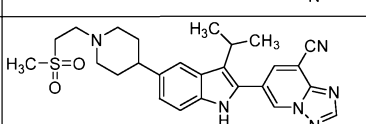
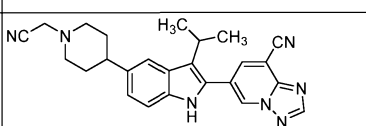
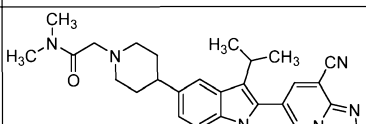
181	ПРИМ-3		412.9	1.84	QC-ACN-AA-XB
182	ПРИМ-3		446.0	1.41	QC-ACN-AA-XB
183	ПРИМ-3		481.0	0.98	QC-ACN-TFA-XB
184	ПРИМ-3		495.0	1.47	QC-ACN-AA-XB
185	ПРИМ-3		509.1	1.71	QC-ACN-AA-XB
186	ПРИМ-3		453.0	2.19	QC-ACN-AA-XB
187	ПРИМ-3		453.3	1.32	QC-ACN-TFA-XB

188	ПРИМ-3		427.0	1.73	QC-ACN-AA-XB
189	ПРИМ-3		494.9	1.42	QC-ACN-AA-XB
190	ПРИМ-3		445.4	1.05	QC-ACN-TFA-XB
191	ПРИМ-3		459.4	1.33	QC-ACN-AA-XB
192	ПРИМ-3		431.1	1.35	QC-ACN-AA-XB
193	ПРИМ-112		463.3	1.27	QC-ACN-TFA-XB
194	ПРИМ-112		484.0	1.71	QC-ACN-AA-XB

195	ПРИМ-112		417.2	1.88	QC-ACN-AA-XB
196	ПРИМ-112		435.1	1.42	QC-ACN-AA-XB
197	ПРИМ-112		449.2	1.40	QC-ACN-AA-XB
198	ПРИМ-6		489.4	1.44	QC-ACN-AA-XB
199	ПРИМ-6		461.1	1.38	QC-ACN-AA-XB
200	ПРИМ-6		510.2	1.25	QC-ACN-TFA-XB
201	ПРИМ-6		443.0	1.84	QC-ACN-AA-XB

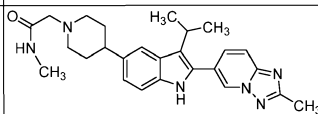
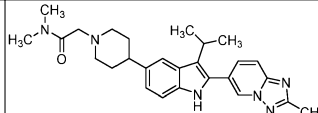
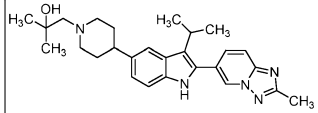
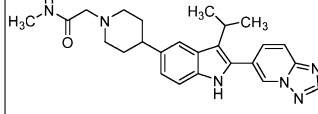
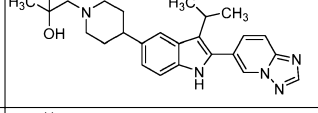
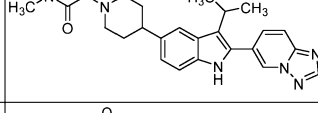
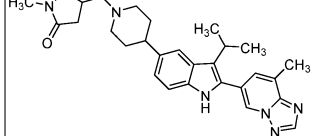
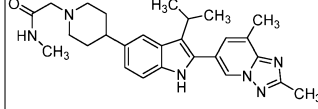
202	ПРИМ-6		475.0	1.25	QC-ACN-TFA-XB
203	ПРИМ-6		511.3	1.54	QC-ACN-AA-XB
204	ПРИМ-4		509.2	1.47	QC-ACN-AA-XB
205	ПРИМ-4		523.0	1.73	QC-ACN-AA-XB
206	ПРИМ-4		523.0	1.37	QC-ACN-TFA-XB
207	ПРИМ-110		473.0	1.35	QC-ACN-TFA-XB
208	ПРИМ-110		483.4	1.46	QC-ACN-AA-XB

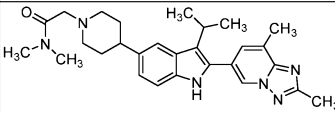
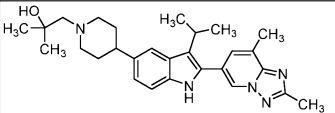
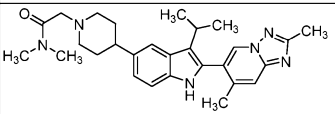
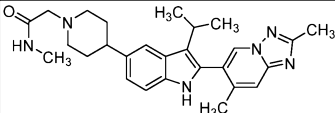
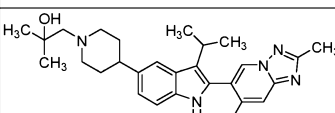
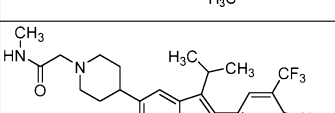
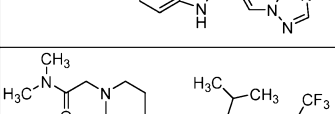
209	ПРИМ-110		494.3	1.65	QC-ACN-AA-XB
210	ПРИМ-110		427.35, 427.35		QC-ACN-TFA-XB
211	ПРИМ-100		470.9	1.32	QC-ACN-TFA-XB
212	ПРИМ-100		457.3	1.33	QC-ACN-TFA-XB
213	ПРИМ-100		475.1	1.47	QC-ACN-AA-XB
214	ПРИМ-100		524.3	1.63	QC-ACN-AA-XB
215	ПРИМ-100		539.0	1.63	QC-ACN-AA-XB
216	ПРИМ-100		489.4	1.52	QC-ACN-AA-XB

217	ПРИМ-100		503.1	1.3	QC-ACN-TFA-XB
218	ПРИМ-100		525.1	1.15	QC-ACN-TFA-XB
219	ПРИМ-101		503.2	1.22	QC-ACN-TFA-XB
220	ПРИМ-111		506.2	1.24	QC-ACN-AA-XB
221	ПРИМ-111		457.0	1.31	QC-ACN-TFA-XB
222	ПРИМ-111		491.2	1.66	QC-ACN-AA-XB
223	ПРИМ-111		424.3	1.93	QC-ACN-AA-XB
224	ПРИМ-111		470.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB

225	ПРИМ-102		489.4	1.1	QC-ACN-TFA-XB
226	ПРИМ-104		489.0	1.18	QC-ACN-AA-XB
227	ПРИМ-104		442.9	1.21	QC-ACN-TFA-XB
228	ПРИМ-105		484.3	1.43	QC-ACN-AA-XB
229	ПРИМ-103		443.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB
230	ПРИМ-108		429.1	1.16	QC-ACN-TFA-XB
231	ПРИМ-113		475.1	1.0	QC-ACN-TFA-XB
232	ПРИМ-113		429.2	1.53	QC-ACN-AA-XB
233	ПРИМ-113		496.0	1.12	QC-ACN-TFA-XB
234	ПРИМ-113		461.3	0.97	QC-ACN-TFA-XB
235	ПРИМ-113		471.1	1.63	QC-ACN-TFA-XB
236	ПРИМ-114		505.2	1.19	QC-ACN-AA-XB

Таблица 12

№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
237	ПРИМ-122		445.3	1.76	E
238	ПРИМ-122		459.3	1.62	E
239	ПРИМ-122		446.3	1.59	E
240	ПРИМ-1		431.2	1.71	E
241	ПРИМ-1		432.3	1.51	E
242	ПРИМ-1		431.2	1.75	E
243	ПРИМ-2		499.3	2.1	D
244	ПРИМ-124		459.3	1.74	E

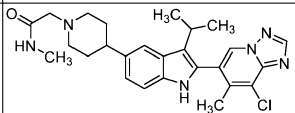
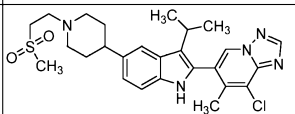
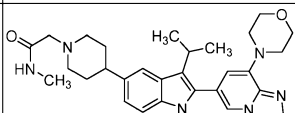
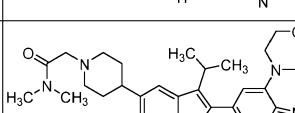
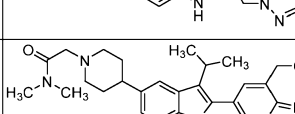
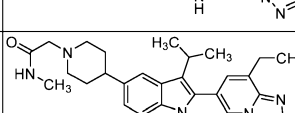
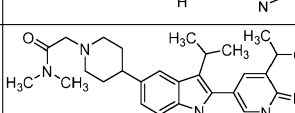
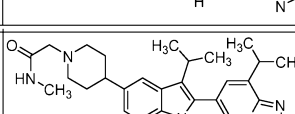
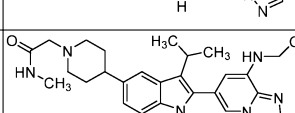
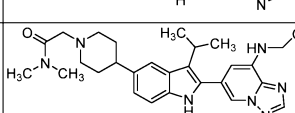
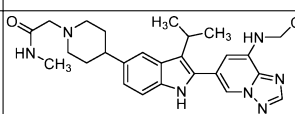
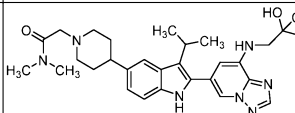
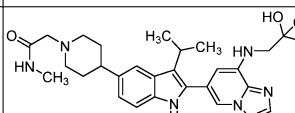
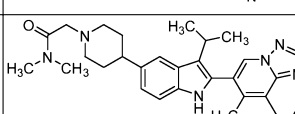
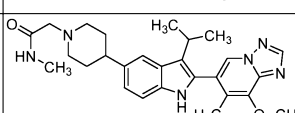
245	ПРИМ-124		473.3	2.09	D
246	ПРИМ-124		460	1.74	E
247	ПРИМ-125		473.3	1.56	E
248	ПРИМ-125		459.2	1.72	E
249	ПРИМ-125		460	1.66	E
250	ПРИМ-128		499.3	2.08	E
251	ПРИМ-128		513	1.65	E

252	ПРИМ-128		500	1.74	E
253	ПРИМ-128		467.2	2.26	E
254	ПРИМ-128		534.1	2.07	E
255	ПРИМ-142		467.2	1.41	E
256	ПРИМ-142		481.2	1.26	E
257	ПРИМ-155		473	1.65	E
258	ПРИМ-155		459	1.83	E
259	ПРИМ-153		527.3	1.91	E

260	ПРИМ-96		493	1.73	E
261	ПРИМ-96		479	1.94	E
262	ПРИМ-96		480.3	1.61	E
263	ПРИМ-5		496.2	1.81	E
264	ПРИМ-5		510.2	5.65	I
265	ПРИМ-5		510.1	5.63	I
266	ПРИМ-5		448.2	1.87	E
267	ПРИМ-131		475.3	1.58	E
268	ПРИМ-132		489	1.55	E
269	ПРИМ-132		475.3	1.95	E
270	ПРИМ-132		476.2	1.76	E
271	ПРИМ-133		489.3	1.71	E
272	ПРИМ-133		475.3	1.84	E
273	ПРИМ-133		476.3	1.7	E

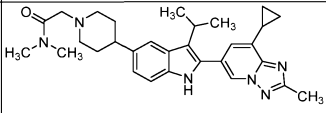
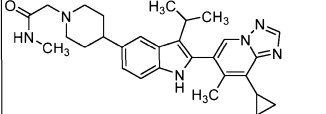
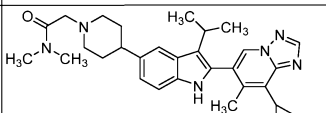
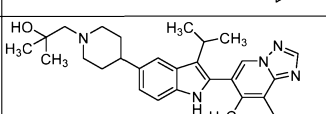
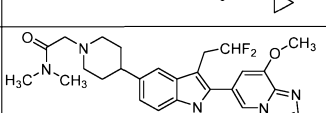
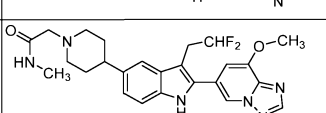
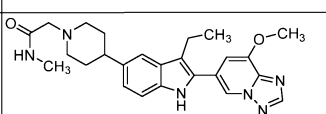
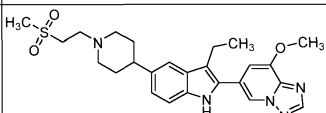
274	ПРИМ-134		525.3	1.93	Е
275	ПРИМ-134		511.3	1.98	Е
276	ПРИМ-135		503.3	1.84	Е
277	ПРИМ-135		489.3	2.09	Е
278	ПРИМ-136		517.2	2.02	Е
279	ПРИМ-136		503.4	1.93	Е
280	ПРИМ-118		479	1.68	Е

281	ПРИМ-118		465	1.85	E
282	ПРИМ-118		466	1.74	E
283	ПРИМ-137		487.2	1.81	E
284	ПРИМ-137		474.1	1.95	E
285	ПРИМ-137		473.2	1.98	E
286	ПРИМ-119		493.1	1.75	E
287	ПРИМ-119		480.1	1.47	E
288	ПРИМ-119		479.1	1.91	E

289	ПРИМ-119		479.2	1.91	E
290	ПРИМ-119		514.2	1.97	E
291	ПРИМ-143		516.3	1.88	E
292	ПРИМ-143		530.3	1.69	E
293	ПРИМ-94		473.3	1.75	E
294	ПРИМ-94		459.2	1.95	E
295	ПРИМ-95		487.3	1.91	E
296	ПРИМ-95		473.3	2.1	E
297	ПРИМ-144		474.3	1.97	E
298	ПРИМ-145		542.3	1.83	E
299	ПРИМ-145		528.3	2.01	E
300	ПРИМ-146		532.3	1.62	E
301	ПРИМ-146		518.3	1.79	E
302	ПРИМ-98		487.3	1.76	E
303	ПРИМ-140		475.3	1.9	E

304	ПРИМ-140		489.3	1.69	E
305	ПРИМ-140		476.3	1.72	E
306	ПРИМ-140		510.3	1.72	E
307	ПРИМ-147		550.3	1.32	F
308	ПРИМ-148		564.3	1.73	E
309	ПРИМ-148		578.3	1.56	E
310	ПРИМ-149		564.3	1.71	E
311	ПРИМ-149		529.3	1.64	E
312	ПРИМ-120		527.3	2.17	E
313	ПРИМ-120		513.2	2.38	E
314	ПРИМ-120		514.2	2.26	E
315	ПРИМ-150		544.3	1.72	E
316	ПРИМ-150		530.3	1.91	E

317	ПРИМ-154		529.2	2.25	E
318	ПРИМ-154		543.2	2.08	E
319	ПРИМ-151		471.3	1.75	E
320	ПРИМ-151		485.3	1.27	F
321	ПРИМ-151		506.1	2.03	E
322	ПРИМ-151		472.2	1.86	E
323	ПРИМ-141		485.2	2.02	E
324	ПРИМ-141		486.2	1.89	E

325	ПРИМ-141		499.2	1.81	E
326	ПРИМ-152		485.1	2.05	E
327	ПРИМ-152		499.2	1.86	E
328	ПРИМ-152		486.2	1.92	E
329	ПРИМ-156		497.3	1.4	E
330	ПРИМ-156		483.2	1.55	E
331	ПРИМ-157		447.3	1.38	E
332	ПРИМ-157		482.3	1.44	E

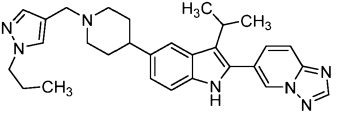
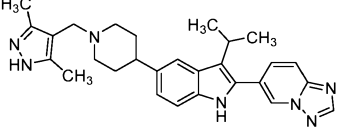
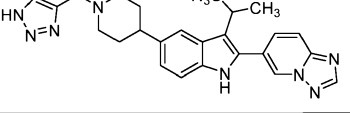
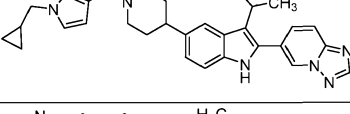
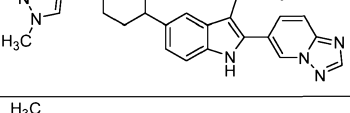
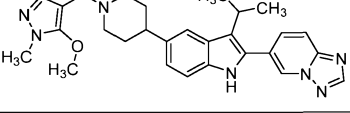
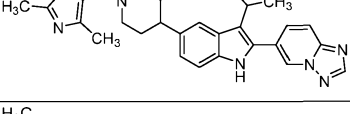
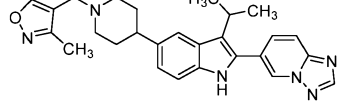
333	ПРИМ-157		433.3	1.28	E
334	ПРИМ-157		448.3	1.26	E
335	ПРИМ-157		461.3	1.24	E
336	ПРИМ-157		434.3	1.22	E
337	ПРИМ-158		445.3	1.04	F
338	ПРИМ-158		431.3	1.44	E
339	ПРИМ-158		466.3	1.5	E
340	ПРИМ-158		417.3	1.33	E

341	ПРИМ-158		418.3	1.26	E
342	ПРИМ-158		432.3	1.31	E
343	ПРИМ-161		481.3	1.45	E
344	ПРИМ-161		467.2	1.58	E
345	ПРИМ-162		495.2	1.53	E
346	ПРИМ-162		481.2	1.68	E
347	ПРИМ-160		511.3	1.17	E
348	ПРИМ-159		550.3	1.97	E
349	ПРИМ-156		484.2	1.42	E

Следующие примеры получали согласно общей процедуре примера 26.

Таблица 13

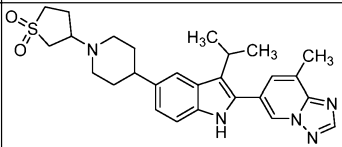
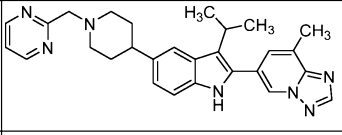
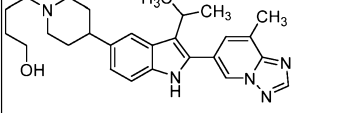
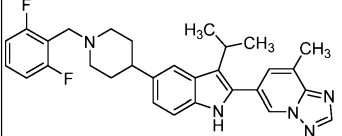
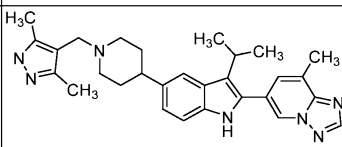
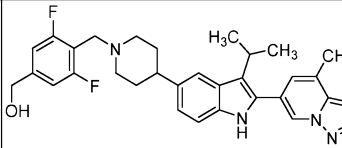
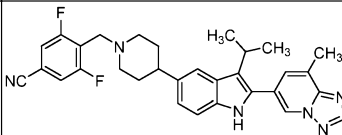
№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
350	ПРИМ-1		374.0	1.05	QC-AC N-TFA- XB
351	ПРИМ-1		444.4	1.53	QC-AC N-AA- XB
352	ПРИМ-1		416.4	1.02	QC-AC N-TFA- XB
353	ПРИМ-1		455.2	1.06	QC-AC N-TFA- XB
354	ПРИМ-1		444.4	1.17	QC-AC N-TFA- XB
355	ПРИМ-1		430.4	1.24	QC-AC N-AA- XB
356	ПРИМ-1		404.4	1.09	QC-AC N-AA- XB
357	ПРИМ-117		433.2	0.66	TS1
358	ПРИМ-1		430.4	1.13	QC-AC N-TFA- XB
359	ПРИМ-1		481.9	1.79	QC-AC N-AA- XB
360	ПРИМ-1		417.04, 416.86	0.92	QC-AC N-TFA- XB
361	ПРИМ-1		455.2	1.89	QC-AC N-AA- XB
362	ПРИМ-1		499.2	1.96	QC-AC N-AA- XB

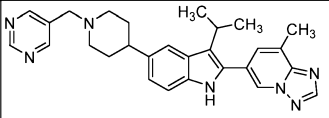
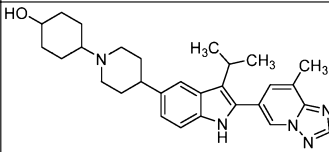
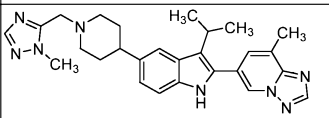
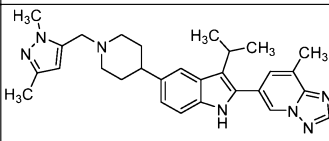
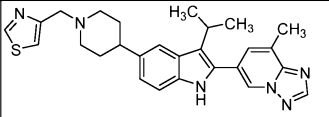
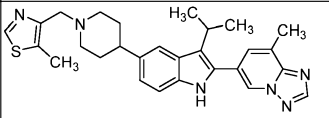
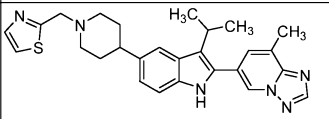
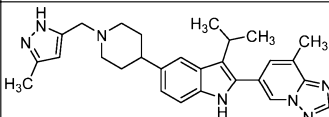
363	ПРИМ-1		482.4	1.44	QC-AC N-AA- XB
364	ПРИМ-1		468.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
365	ПРИМ-1		441.3	1.09	QC-AC N-TFA- XB
366	ПРИМ-1		494.2	1.45	QC-AC N-TFA- XB
367	ПРИМ-1		455.0	1.31	QC-AC N-AA- XB
368	ПРИМ-1		498.4	1.41	QC-AC N-AA- XB
369	ПРИМ-1		485.2	1.96	QC-AC N-AA- XB
370	ПРИМ-1		469.3	1.85	QC-AC N-AA- XB

371	ПРИМ-1		468.4	1.21	QC-AC N-TFA- XB
372	ПРИМ-1		469.0	1.54	QC-AC N-AA- XB
373	ПРИМ-1		468.0	1.87	QC-AC N-AA- XB
374	ПРИМ-1		456.9	1.96	QC-AC N-AA- XB
375	ПРИМ-1		482.4	1.42	QC-AC N-AA- XB
376	ПРИМ-1		454.0	1.25	QC-AC N-AA- XB
377	ПРИМ-1		457.2	1.16	QC-AC N-TFA- XB
378	ПРИМ-1		455.4	1.25	QC-AC N-TFA- XB

379	ПРИМ-1		440.2	1.14	QC-AC N-TFA- XB
380	ПРИМ-1		454.3	1.19	QC-AC N-AA- XB
381	ПРИМ-1		454.4	1.32	QC-AC N-AA- XB
382	ПРИМ-1		468.4	1.33	QC-AC N-AA- XB
383	ПРИМ-1		471.3	2.04	QC-AC N-AA- XB
384	ПРИМ-1		221.2	1.45	QC-AC N-AA- XB
385	ПРИМ-2		438.2	1.21	QC-AC N-TFA- XB
386	ПРИМ-2		469.4	1.2	QC-AC N-TFA- XB

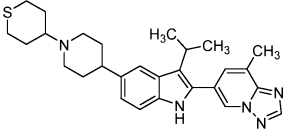
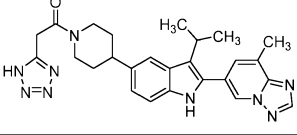
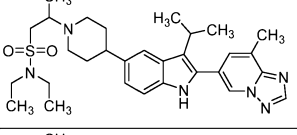
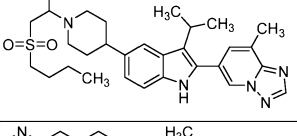
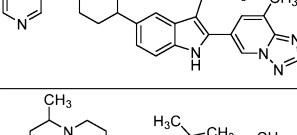
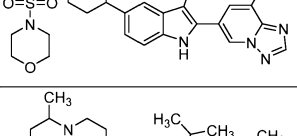
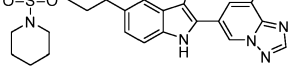
387	ПРИМ-2		496.1	1.79	QC-AC N-AA- XB
388	ПРИМ-2		418.0	1.16	QC-AC N-AA- XB
389	ПРИМ-2		468.2	1.9	QC-AC N-AA- XB
390	ПРИМ-2		456.4	1.86	QC-AC N-AA- XB
391	ПРИМ-2		432.4	1.19	QC-AC N-AA- XB
392	ПРИМ-2		469.2	1.52	QC-AC N-AA- XB
393	ПРИМ-2		444.0	1.58	QC-AC N-AA- XB
394	ПРИМ-2		458.0	1.58	QC-AC N-AA- XB

395	ПРИМ-2		492.1	1.63	QC-AC N-AA- XB
396	ПРИМ-2		466.0	1.5	QC-AC N-AA- XB
397	ПРИМ-2		446.0	1.1	QC-AC N-TFA- XB
398	ПРИМ-2		500.0	2.37	QC-AC N-AA- XB
399	ПРИМ-2		482.0	1.31	QC-AC N-AA- XB
400	ПРИМ-2		530.0	1.92	QC-AC N-AA- XB
401	ПРИМ-2		525.1	2.35	QC-AC N-AA- XB

402	ПРИМ-2		466.4	1.72	QC-AC N-AA- XB
403	ПРИМ-2		472.4	1.24	QC-AC N-AA- XB
404	ПРИМ-2		469.0	1.77	QC-AC N-AA- XB
405	ПРИМ-2		482.0	1.96	QC-AC N-AA- XB
406	ПРИМ-2		471.0	1.6	QC-AC N-AA- XB
407	ПРИМ-2		485.3	1.99	QC-AC N-AA- XB
408	ПРИМ-2		471.0	2.18	QC-AC N-AA- XB
409	ПРИМ-2		468.0	1.4	QC-AC N-AA- XB

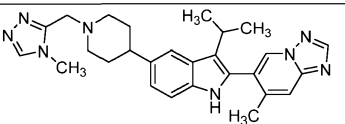
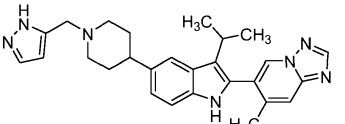
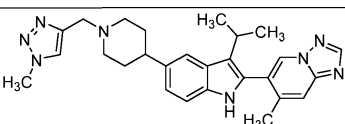
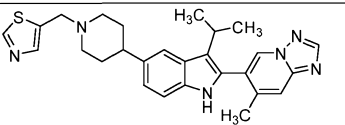
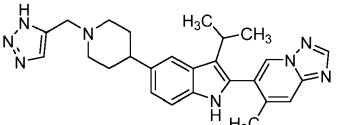
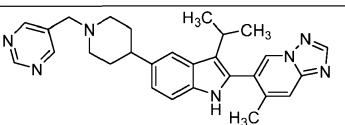
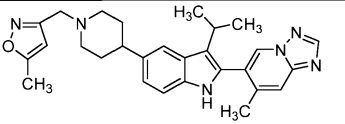
410	ПРИМ-2		482.2	1.52	QC-AC N-AA- XB
411	ПРИМ-2		472.1	1.36	QC-AC N-TFA- XB
412	ПРИМ-2		466.4	1.28	QC-AC N-TFA- XB
413	ПРИМ-2		496.4	1.38	QC-AC N-AA- XB
414	ПРИМ-2		480.0	1.76	QC-AC N-AA- XB
415	ПРИМ-2		480.2	1.77	QC-AC N-AA- XB
416	ПРИМ-2		481.0	1.32	QC-AC N-TFA- XB
417	ПРИМ-2		481.0	1.32	QC-AC N-TFA- XB

418	ПРИМ-2		493.9	1.69	QC-AC N-AA- XB
419	ПРИМ-2		482.4	1.26	QC-AC N-AA- XB
420	ПРИМ-2		468.2	1.22	QC-AC N-TFA- XB
421	ПРИМ-2		480.5	1.47	QC-AC N-AA- XB
422	ПРИМ-2		494.1	1.87	QC-AC N-AA- XB
423	ПРИМ-2		441.0	1.36	QC-AC N-TFA- XB
424	ПРИМ-2		480.0	1.83	QC-AC N-AA- XB

425	ПРИМ-2		474.1	1.67	QC-AC N-AA- XB
426	ПРИМ-2		484.1	1.15	QC-AC N-AA- XB
427	ПРИМ-2		551.1	2.25	QC-AC N-AA- XB
428	ПРИМ-2		536.5	1.53	QC-AC N-TFA- XB
429	ПРИМ-2		466.3	1.25	QC-AC N-TFA- XB
430	ПРИМ-2		565.4	1.89	QC-AC N-AA- XB
431	ПРИМ-2		563.4	2.17	QC-AC N-AA- XB

432	ПРИМ-2		476.3	1.25	QC-AC N-AA- XB
433	ПРИМ-2		470.3	1.92	QC-AC N-AA- XB
434	ПРИМ-2		469.2	1.27	QC-AC N-TFA- XB
435	ПРИМ-2		469.2	1.9	QC-AC N-AA- XB
436	ПРИМ-2		471.1	1.93	QC-AC N-AA- XB
437	ПРИМ-2		468.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
438	ПРИМ-2		526.2	1.54	QC-AC N-TFA- XB
439	ПРИМ-2		496.2	1.34	QC-AC N-TFA- XB

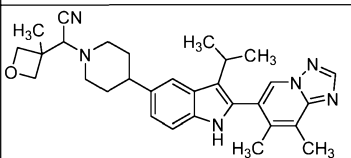
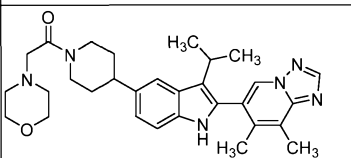
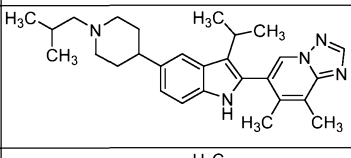
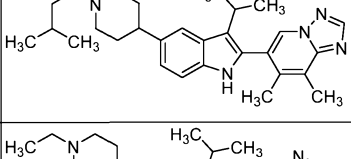
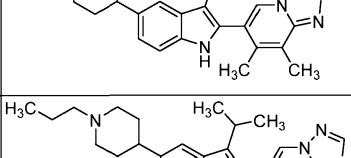
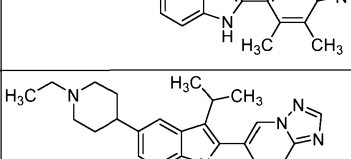
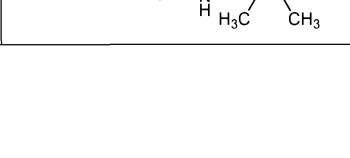
440	ПРИМ-2		455.2	1.28	QC-AC N-TFA- XB
441	ПРИМ-3		430.4	1.66	QC-AC N-AA- XB
442	ПРИМ-3		496.2	1.08	QC-AC N-TFA- XB
443	ПРИМ-3		458.2	1.05	QC-AC N-TFA- XB
444	ПРИМ-3		468.4	1.81	QC-AC N-AA- XB
445	ПРИМ-3		468.3	1.1	QC-AC N-TFA- XB
446	ПРИМ-3		455.4	1.78	QC-AC N-AA- XB

447	ПРИМ-3		469.3	0.98	QC-AC N-TFA- XB
448	ПРИМ-3		454.0	1.3	QC-AC N-AA- XB
449	ПРИМ-3		469.4	1.33	QC-AC N-AA- XB
450	ПРИМ-3		471.0	1.79	QC-AC N-AA- XB
451	ПРИМ-3		455.0	1.5	QC-AC N-AA- XB
452	ПРИМ-3		465.9	1.69	QC-AC N-AA- XB
453	ПРИМ-3		469.0	1.95	QC-AC N-AA- XB

454	ПРИМ-3		466.2	1.46	QC-AC N-AA- XB
455	ПРИМ-3		506.0	1.69	QC-AC N-AA- XB
456	ПРИМ-3		526.0	2.05	QC-AC N-AA- XB
457	ПРИМ-3		469.1	1.42	QC-AC N-AA- XB
458	ПРИМ-3		456.2	1.77	QC-AC N-AA- XB
459	ПРИМ-3		455.4	1.05	QC-AC N-TFA- XB
460	ПРИМ-3		492.4	1.21	QC-AC N-TFA- XB

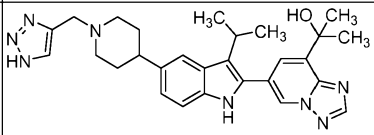
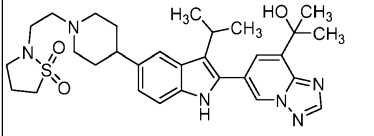
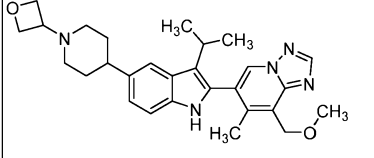
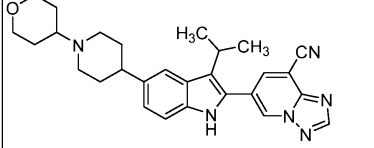
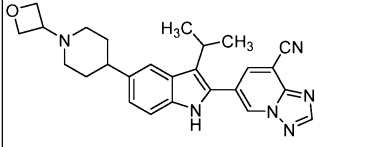
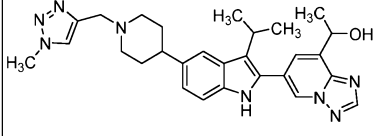
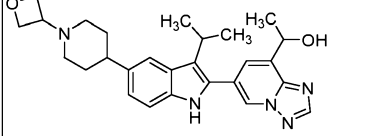
461	ПРИМ-3		466.1	1	QC-AC N-TFA- XB
462	ПРИМ-3		441.0	1.84	QC-AC N-AA- XB
463	ПРИМ-3		480.1	1.05	QC-AC N-TFA- XB
464	ПРИМ-3		494.1	1.73	QC-AC N-AA- XB
465	ПРИМ-3		480.4	1.71	QC-AC N-AA- XB
466	ПРИМ-3		480.0	1.33	QC-AC N-TFA- XB
467	ПРИМ-3		466.0	1.85	QC-AC N-AA- XB

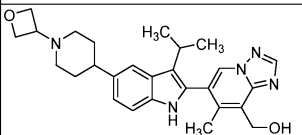
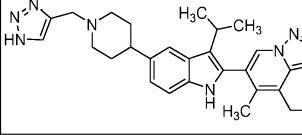
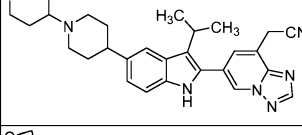
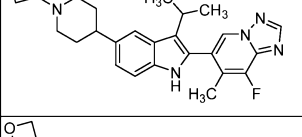
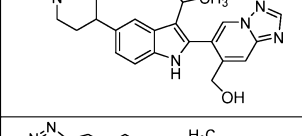
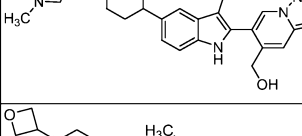
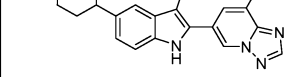
468	ПРИМ-112		473.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
469	ПРИМ-112		434.1	1.18	QC-AC N-TFA- XB
470	ПРИМ-6		499.1	1.37	QC-AC N-AA- XB
471	ПРИМ-6		510.1	1.75	QC-AC N-AA- XB
472	ПРИМ-6		488.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
473	ПРИМ-6		460.1	1.65	QC-AC N-AA- XB
474	ПРИМ-6		551.0	1.69	QC-AC N-AA- XB
475	ПРИМ-4		535.4	1.43	QC-AC N-AA- XB

476	ПРИМ-4		497.4	1.94	QC-AC N-TFA- XB
477	ПРИМ-4		515.0	1.29	QC-AC N-TFA- XB
478	ПРИМ-4		444.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
479	ПРИМ-4		458.4	1.58	QC-AC N-TFA- XB
480	ПРИМ-4		416.1	1.32	QC-AC N-AA- XB
481	ПРИМ-4		430.0	1.62	QC-AC N-AA- XB
482	ПРИМ-4		416.1	1.54	QC-AC N-TFA- XB

483	ПРИМ-4		485.2	1.44	QC-AC N-AA- XB
484	ПРИМ-4		484.3	2.29	QC-AC N-AA- XB
485	ПРИМ-4		402.2	1.29	QC-AC N-AA- XB
486	ПРИМ-4		446.2	1.38	QC-AC N-AA- XB
487	ПРИМ-110		444.3	1.77	QC-AC N-AA- XB
488	ПРИМ-110		471.9	1.28	QC-AC N-AA- XB
489	ПРИМ-110		520.4	1.23	QC-AC N-TFA- XB

490	ПРИМ-100		524.2	1.8	QC-AC N-AA- XB
491	ПРИМ-100		512.2	1.53	QC-AC N-AA- XB
492	ПРИМ-100		474.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
493	ПРИМ-100		502.1	1.35	QC-AC N-AA- XB
494	ПРИМ-100		510.4	1.22	QC-AC N-TFA- XB
495	ПРИМ-100		513.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
496	ПРИМ-100		550.1	1.46	QC-AC N-AA- XB

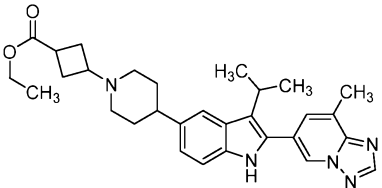
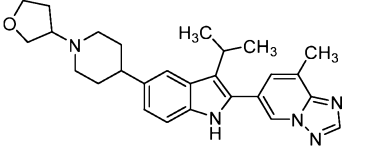
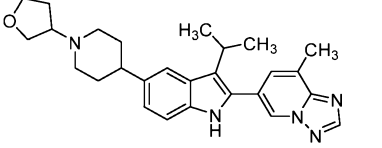
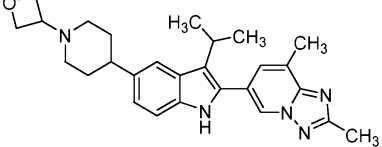
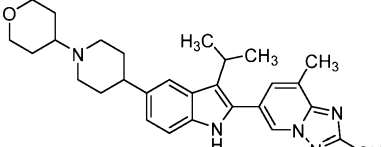
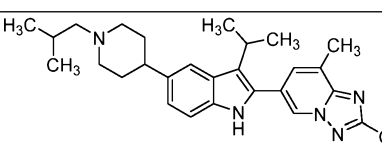
497	ПРИМ-100		499.1	1.38	QC-AC N-AA- XB
498	ПРИМ-100		565.3	1.38	QC-AC N-AA- XB
499	ПРИМ-101		474.1	1.09	QC-AC N-TFA- XB
500	ПРИМ-111		469.2	1.42	QC-AC N-AA- XB
501	ПРИМ-111		441.2	1.18	QC-AC N-TFA- XB
502	ПРИМ-102		499.3	1.08	QC-AC N-TFA- XB
503	ПРИМ-102		460.3	1.06	QC-AC N-TFA- XB

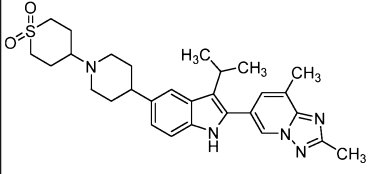
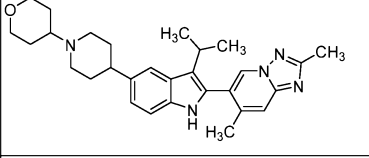
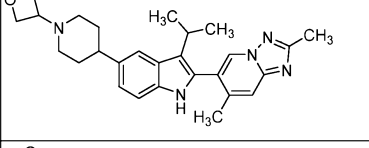
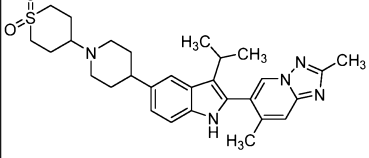
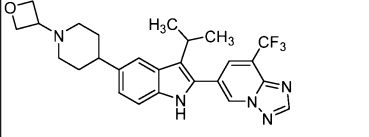
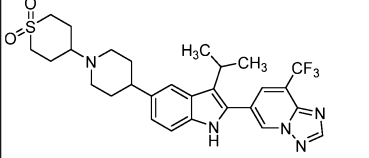
504	ПРИМ-104		460.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
505	ПРИМ-104		485.3	0.97	QC-AC N-TFA- XB
506	ПРИМ-105		483.2	1.26	QC-AC N-TFA- XB
507	ПРИМ-107		447.9	1.35	QC-AC N-AA- XB
508	ПРИМ-108		446.3	1.53	QC-AC N-AA- XB
509	ПРИМ-108		485.1	0.92	QC-AC N-TFA- XB
510	ПРИМ-113		446.0	1.39	QC-AC N-AA- XB

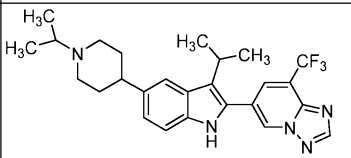
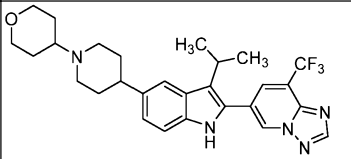
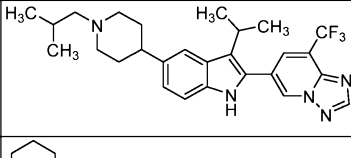
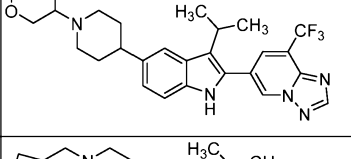
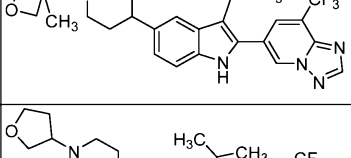
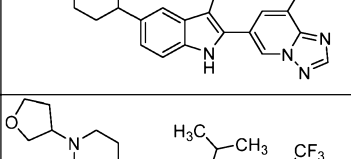
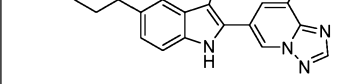
511	ПРИМ-113		485.3	1.16	QC-AC N-AA- XB
512	ПРИМ-113		496.4	1.04	QC-AC N-TFA- XB
513	ПРИМ-113		471.1	1	QC-AC N-TFA- XB
514	ПРИМ-113		522.4	1.34	QC-AC N-AA- XB
515	ПРИМ-113		512.4	1.56	QC-AC N-AA- XB
516	ПРИМ-113		484.1	1.27	QC-AC N-AA- XB
517	ПРИМ-113		482.1	1.45	QC-AC N-AA- XB
518	ПРИМ-113		488.0	1.26	QC-AC N-TFA- XB

Таблица 14

№ прим.	Фрагмент исходного вещества	Структура	LCMSR _t MH ⁺	(мин)	Способ HPLC
531	ПРИМ-122		431.3	0.93	Е
532	ПРИМ-122		467.3	1.56	Е
533	ПРИМ-122		416.3	1.48	Е
534	ПРИМ-122		430.3	1.8	Е
535	ПРИМ-122		458.3	1.45	Е
536	ПРИМ-1		402.3	1.47	Е
537	ПРИМ-2		470.2	2.5	Е
538	ПРИМ-2		543	2.12	Е

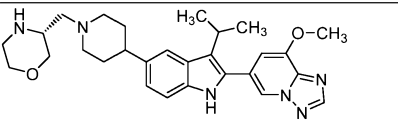
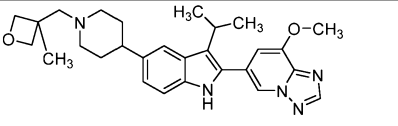
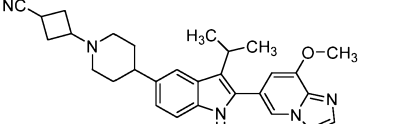
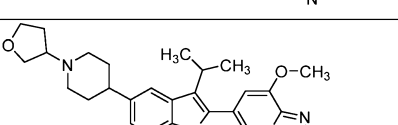
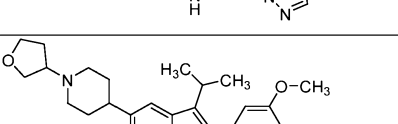
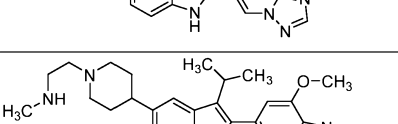
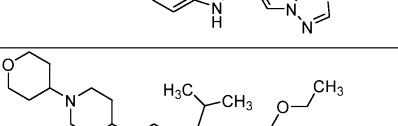
539	ПРИМ-2		500	2.11	E
540	ПРИМ-2		444.2	1.71	E
541	ПРИМ-2		444.2	1.72	E
542	ПРИМ-124		444.3	1.74	E
543	ПРИМ-124		473.3	1.71	E
544	ПРИМ-124		444	1.82	E

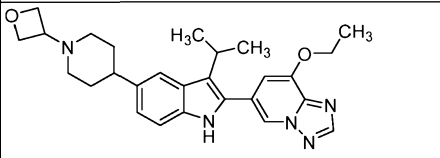
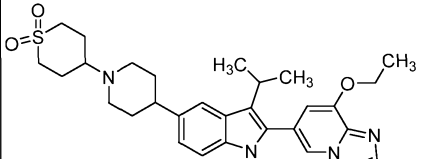
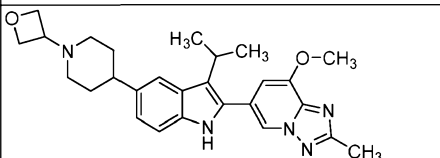
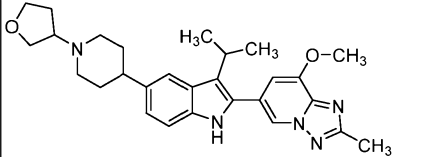
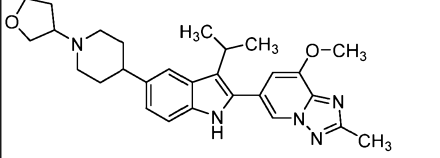
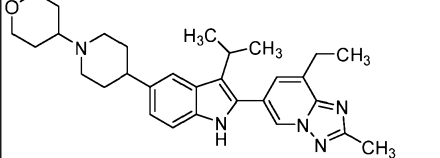
545	ПРИМ-124		520.3	1.93	Е
546	ПРИМ-125		472.3	1.56	Е
547	ПРИМ-125		444.4	1.69	Е
548	ПРИМ-125		520	1.58	Е
549	ПРИМ-128		484	2.03	Е
550	ПРИМ-128		560	1.88	Е

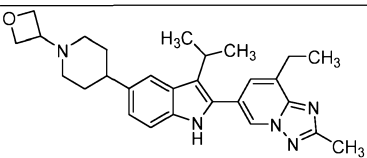
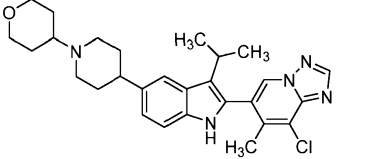
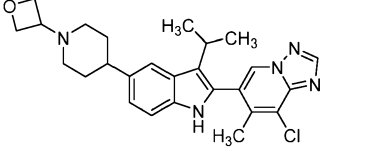
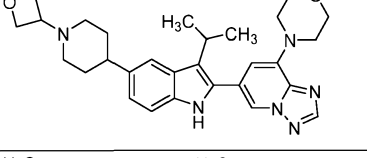
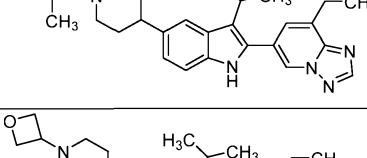
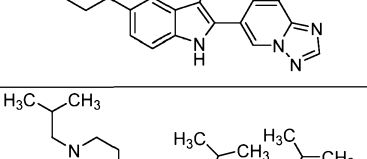
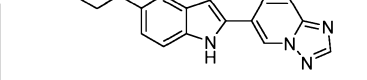
551	ПРИМ-128		470	1.56	E
552	ПРИМ-128		512	2.5	D
553	ПРИМ-128		484.2	2.24	E
554	ПРИМ-128		512.1	2.13	E
555	ПРИМ-128		512.3	2.15	E
556	ПРИМ-128		498.2	1.51	F
557	ПРИМ-128		498.2	2.03	E

558	ПРИМ-155		444.3	1.65	Е
559	ПРИМ-155		430.3	1.53	Е
560	ПРИМ-155		482.3	1.5	Е
561	ПРИМ-5		522.4	1.51	Е
562	ПРИМ-5		502.3	1.71	Е
563	ПРИМ-5		502.2	6.03	І
564	ПРИМ-5		502.4	6.06	І

037530

565	ПРИМ-5		489.3	1.55	E
566	ПРИМ-5		474.3	1.86	E
567	ПРИМ-5		469.2	1.89	E
568	ПРИМ-5		460.2	1.87	D
569	ПРИМ-5		460.1	1.73	E
570	ПРИМ-5		447.1	1.44	E
571	ПРИМ-132		488	1.66	E

572	ПРИМ-132		460.1	1.34	F
573	ПРИМ-132		536	1.9	E
574	ПРИМ-133		460.2	1.94	E
575	ПРИМ-133		474.2	1.92	D
576	ПРИМ-133		474.2	1.94	D
577	ПРИМ-137		486.2	1.8	E

578	ПРИМ-137		458.3	1.96	E
579	ПРИМ-119		492.2	1.7	E
580	ПРИМ-119		464.2	2.1	E
581	ПРИМ-143		501.3	2.01	E
582	ПРИМ-94		444.3	2.07	E
583	ПРИМ-94		444.3	2.08	E
584	ПРИМ-95		458.3	2.25	E

585	ПРИМ-95		458.2	2.24	Е
586	ПРИМ-145		513.2	2.15	Е
587	ПРИМ-98		458.3	2.11	Е
588	ПРИМ-140		460.2	2.04	Е
589	ПРИМ-140		488.3	2.05	Е
590	ПРИМ-147		535.2	1.32	F
591	ПРИМ-148		549.2	1.87	Е

592	ПРИМ-149		514.3	1.76	Е
593	ПРИМ-151		456.3	1.88	Е
594	ПРИМ-141		470.3	1.92	Е
595	ПРИМ-152		470.1	2.21	Е
596	ПРИМ-158		416.3	1.54	Е
597	ПРИМ-161		452.2	1.67	Е
598	ПРИМ-156		468.2	1.67	Е
599	ПРИМ-124		430.3	1.49	Е
600	ПРИМ-157		432.3	1.49	Е

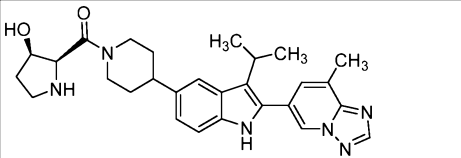
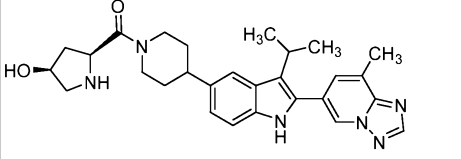
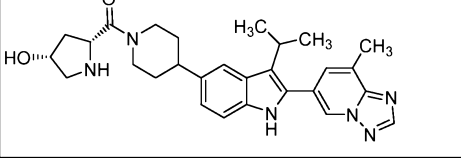
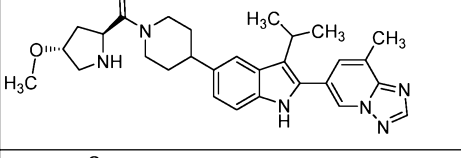
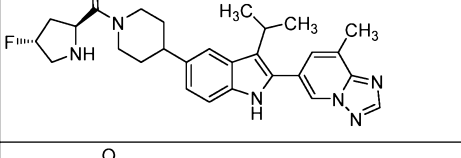
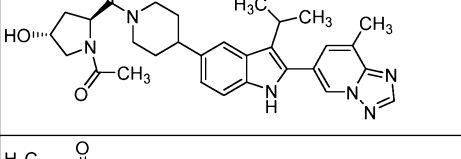
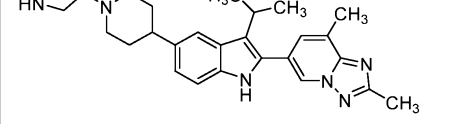
Следующие примеры получали согласно общим способам, раскрытым в примерах 46 и 47.

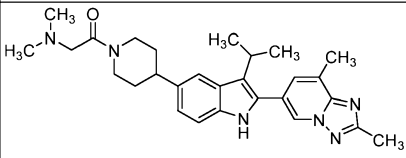
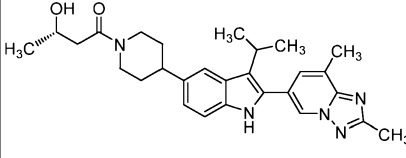
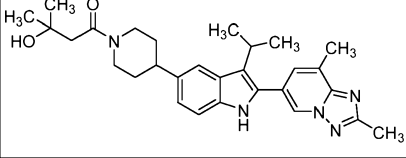
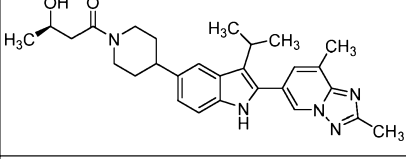
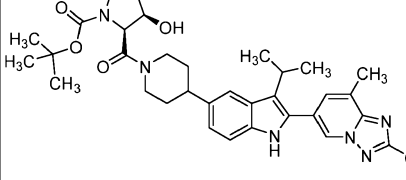
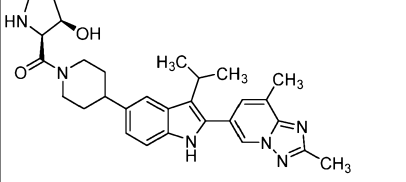
Таблица 15

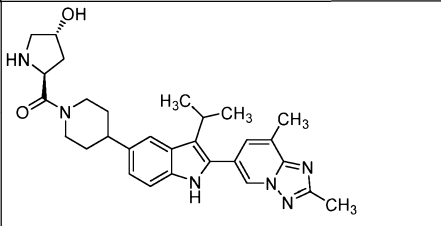
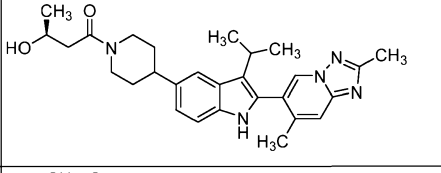
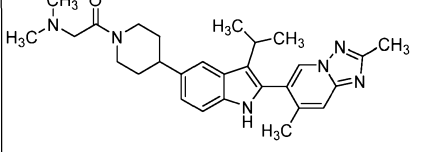
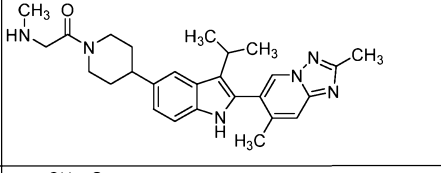
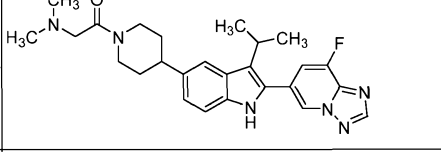
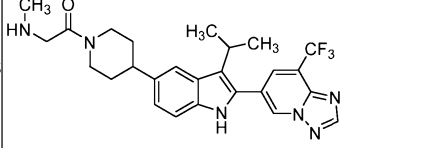
№ исходного прим. вещества	Образец	Структура	LCMSR ₁ МН ⁺	(мин)	Способ HPLC
601	ПРИМ-1		484.9	1.43	QC-ACN-AA-XB
602	ПРИМ-2		535.2	1.95	QC-ACN-AA-XB
603	ПРИМ-2		494.2	1.65	QC-ACN-AA-XB
604	ПРИМ-2		520.3	1.78	QC-ACN-TFA-XB
605	ПРИМ-2		498.0	1.63	QC-ACN-TFA-XB
606	ПРИМ-2		494.2	1.68	QC-ACN-AA-XB
607	ПРИМ-2		509.4	1.66	QC-ACN-AA-XB
608	ПРИМ-2		508.2	1.64	QC-ACN-AA-XB
609	ПРИМ-4		488.0	2.39	QC-ACN-AA-XB
610	ПРИМ-4		529.4	1.63	QC-ACN-AA-XB
611	ПРИМ-110		473.4	1.37	QC-ACN-AA-XB

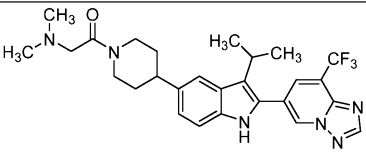
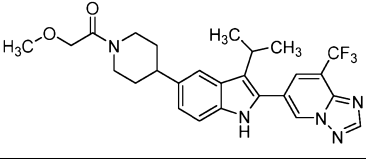
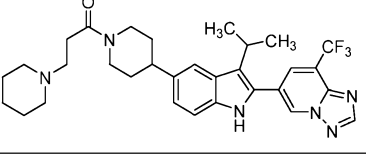
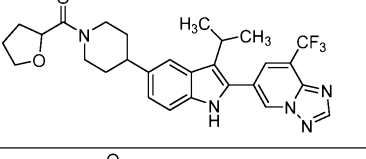
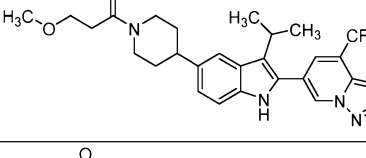
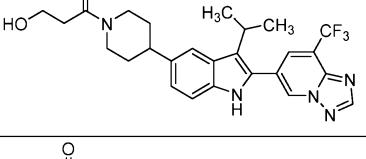
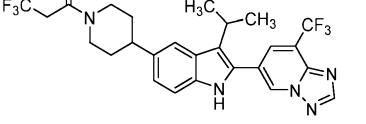
Таблица 16

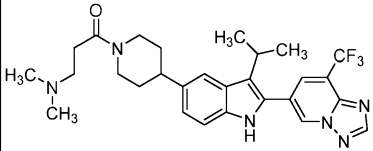
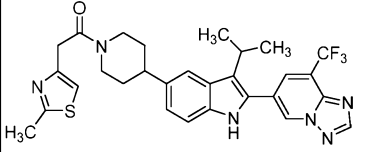
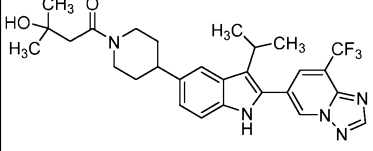
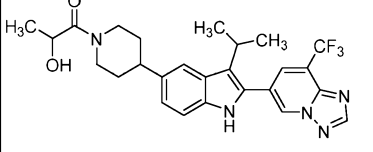
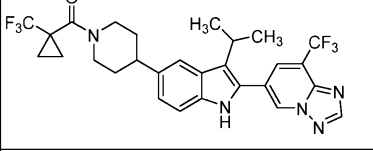
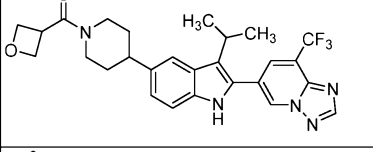
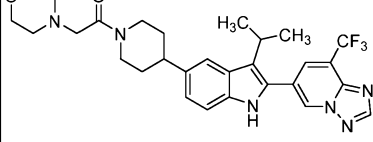
№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMSR _t МН ⁺ (мин)	Способ HPLC
612	ПРИМ-122		459.3	2.76 D
613	ПРИМ-122		460.3	1.64 E
614	ПРИМ-122		474.3	1.83 E
615	ПРИМ-122		487.3	1.36 E
616	ПРИМ-122		487.3	1.3 E
617	ПРИМ-122		460.3	1.67 E
618	ПРИМ-122		445.2	1.38 E
619	ПРИМ-1		480.2	1.67 E
620	ПРИМ-2		468.3	1.23 F
621	ПРИМ-2		498.5	2.29 E
622	ПРИМ-2		487.3	1.42 F

623	ПРИМ-2		487.3	1.4	E
624	ПРИМ-2		487.3	1.3	F
625	ПРИМ-2		487	1.4	E
626	ПРИМ-2		501.2	1.46	F
627	ПРИМ-2		489.1	1.74	E
628	ПРИМ-2		529.3	1.5	E
629	ПРИМ-124		459.3	1.95	D

630	ПРИМ-124		473.3	2.35	D
631	ПРИМ-124		474.3	1.85	E
632	ПРИМ-124		488.3	1.96	E
633	ПРИМ-124		474.3	1.82	E
634	ПРИМ-124		601	1.92	E
635	ПРИМ-124		501.3	1.36	E

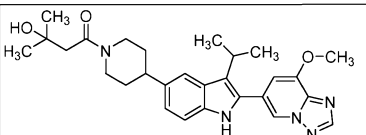
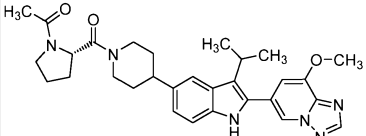
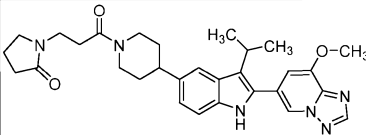
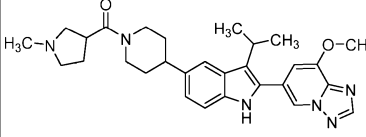
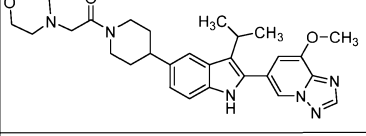
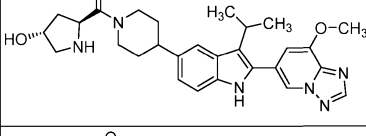
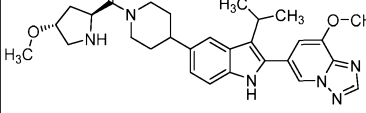
636	ПРИМ-124		501.3	1.88	D
637	ПРИМ-125		474.3	1.71	E
638	ПРИМ-125		473	1.54	E
639	ПРИМ-125		459	1.21	E
640	ПРИМ-112		463.4	1.06	F
641	ПРИМ-128		499.3	1.59	E

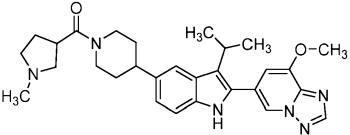
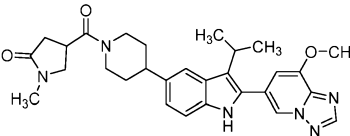
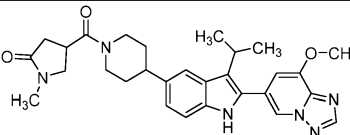
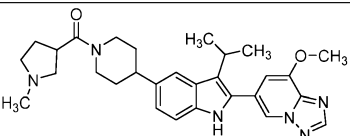
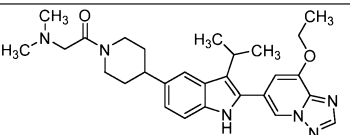
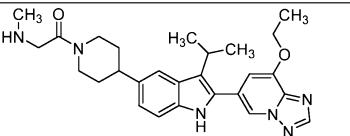
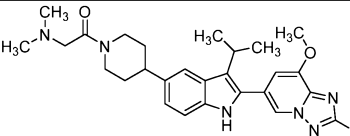
642	ПРИМ-128		513.3	1.75	E
643	ПРИМ-128		500.3	1.83	E
644	ПРИМ-128		567.4	1.7	E
645	ПРИМ-128		526.4	1.9	E
646	ПРИМ-128		514.4	1.88	E
647	ПРИМ-128		500.3	1.64	E
648	ПРИМ-128		538.3	2.07	E

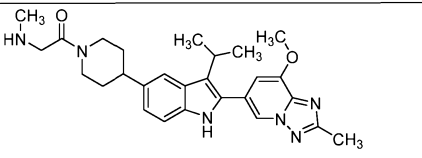
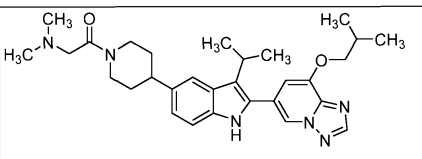
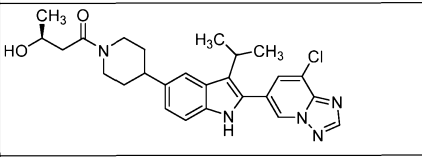
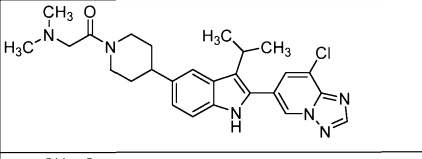
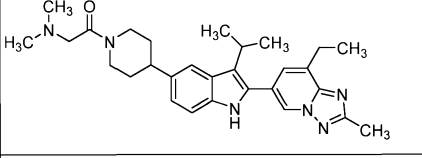
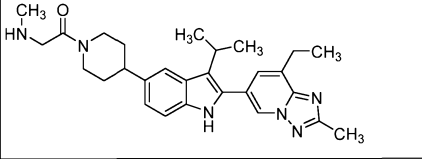
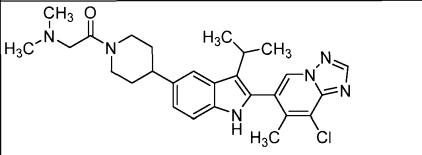
649	ПРИМ-128		527.4	1.48	E
650	ПРИМ-128		567.3	1.95	E
651	ПРИМ-128		528.2	1.92	E
652	ПРИМ-128		500.2	1.77	E
653	ПРИМ-128		564.3	2.22	E
654	ПРИМ-128		512.3	1.68	E
655	ПРИМ-128		555.4	1.82	E

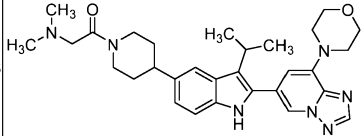
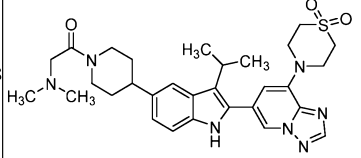
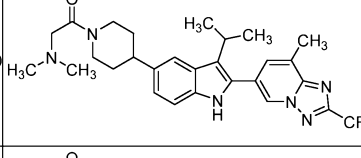
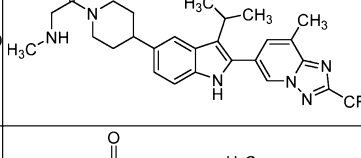
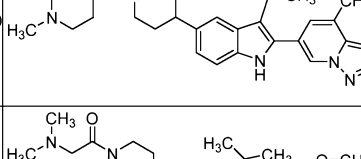
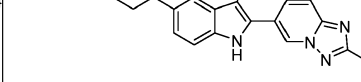
656	ПРИМ-142		481.3	1.49	E
657	ПРИМ-142		482.2	1.7	E
658	ПРИМ-142		496.2	1.72	E
659	ПРИМ-142		467.3	1.4	E
660	ПРИМ-155		473	1.6	E
661	ПРИМ-155		459	1.49	E

662	ПРИМ-96		493.3	1.46	E
663	ПРИМ-5		488.4	1.62	E
664	ПРИМ-5		476.4	1.59	E
665	ПРИМ-5		539.4	1.38	E
666	ПРИМ-5		516.4	1.69	E
667	ПРИМ-5		489.4	1.32	E
668	ПРИМ-5		510.3	1.43	E

669	ПРИМ-5		490.4	1.64	Е
670	ПРИМ-5		529.4	1.46	Е
671	ПРИМ-5		529.3	1.46	Е
672	ПРИМ-5		501.1	1.16	Е
673	ПРИМ-5		517.4	1.55	Е
674	ПРИМ-5		503.1	1.37	Е
675	ПРИМ-5		517.3	1.56	Е

676	ПРИМ-5		501.3	1.43	E
677	ПРИМ-5		515.2	7.94	I
678	ПРИМ-5		515.2	7.95	I
679	ПРИМ-5		501.3	1.43	E
680	ПРИМ-132		489.1	1.62	E
681	ПРИМ-132		475.1	1.48	E
682	ПРИМ-133		489.3	1.6	E

683	ПРИМ-133		475.3	1.42	E
684	ПРИМ-136		517.4	1.65	E
685	ПРИМ-118		480.2	1.02	E
686	ПРИМ-118		479.2	1.6	E
687	ПРИМ-137		487.4	1.64	E
688	ПРИМ-137		473.3	1.59	E
689	ПРИМ-119		493.1	1.68	E

690	ПРИМ-143		530.4	1.4	E
691	ПРИМ-148		578.3	1.52	E
692	ПРИМ-120		527.3	2.08	E
693	ПРИМ-120		513.3	1.93	E
694	ПРИМ-120		567.3	1.97	E
695	ПРИМ-154		543.2	1.98	E

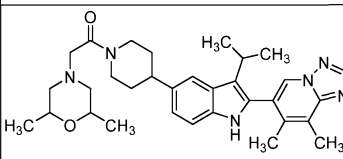
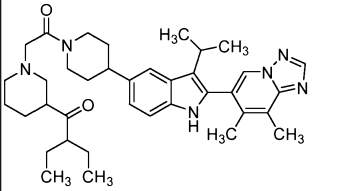
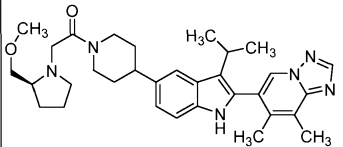
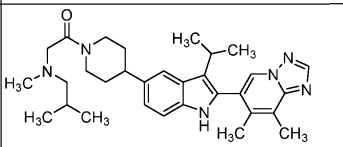
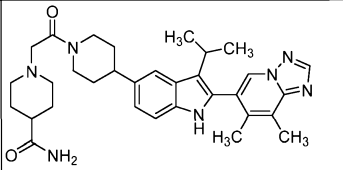
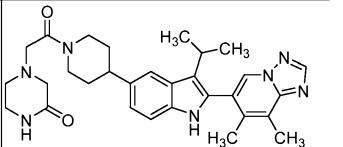
696	ПРИМ-151		485.3	1.5	Е
697	ПРИМ-151		471.2	1.56	Е
698	ПРИМ-141		499.2	1.75	Е
699	ПРИМ-152		499.2	1.77	Е
700	ПРИМ-152		485.2	1.62	Е
701	ПРИМ-157		461.3	1.19	Е

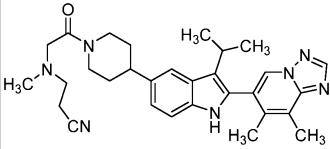
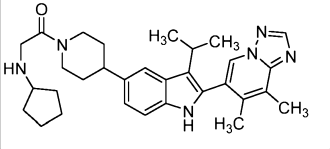
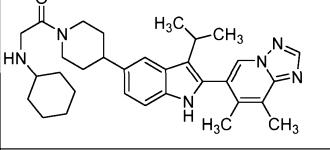
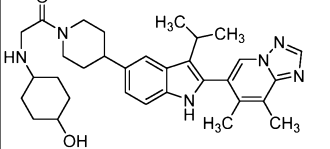
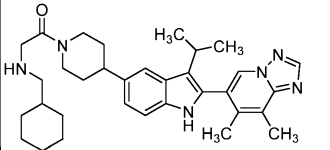
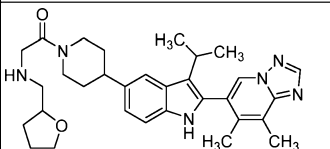
702	ПРИМ-157		447.3	1.08	E
703	ПРИМ-158		445.3	1.24	E
704	ПРИМ-158		431.3	1.12	E
705	ПРИМ-161		482.2	1.57	E
706	ПРИМ-161		467.2	1.27	E
707	ПРИМ-161		482.2	1.58	E
708	ПРИМ-161		495.2	1.48	E
709	ПРИМ-161		496.2	1.68	E
710	ПРИМ-161		510.3	1.82	E
711	ПРИМ-161		481.3	1.37	E
712	ПРИМ-161		481.2	1.41	E

Следующие примеры получали согласно общему способу, раскрытому в примере 68.

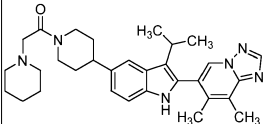
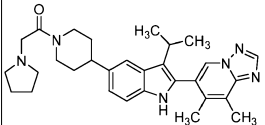
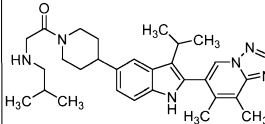
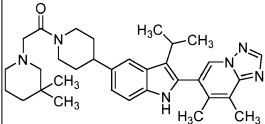
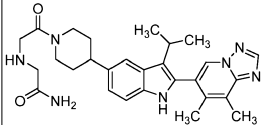
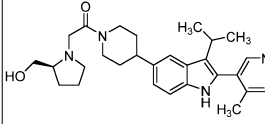
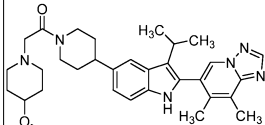
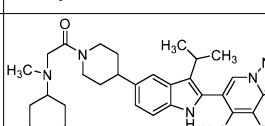
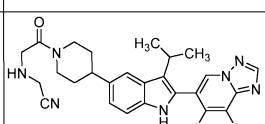
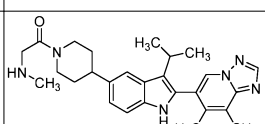
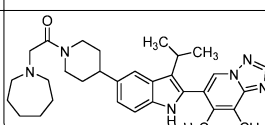
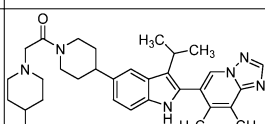
Таблица 17

№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
713	ПРИМ-1		487.2	1.17	QC-ACN-TFA-XB
714	ПРИМ-2		489.1	1.26	QC-ACN-TFA-XB
715	ПРИМ-2		515.2	2.36	QC-ACN-AA-XB
716	ПРИМ-2		520.9	2.55	QC-ACN-AA-XB
717	ПРИМ-2		549.1	2.08	QC-ACN-AA-XB
718	ПРИМ-4		561.4	1.46	QC-ACN-TFA-XB
719	ПРИМ-4		258.1	1.22	QC-ACN-TFA-XB

720	ПРИМ-4		543.1	1.97	QC-ACN-AA- XB
721	ПРИМ-4		612.2	1.83	QC-ACN-AA- XB
722	ПРИМ-4		543.3	1.78	QC-ACN-AA- XB
723	ПРИМ-4		258.4	1.44	QC-ACN-TFA- XB
724	ПРИМ-4		556.3	1.2	QC-ACN-TFA- XB
725	ПРИМ-4		528.2	1.68	QC-ACN-AA- XB

726	ПРИМ-4		512.1	1.87	QC-ACN-AA- XB
727	ПРИМ-4		513.2	1.53	QC-ACN-TFA- XB
728	ПРИМ-4		527.2	1.77	QC-ACN-AA- XB
729	ПРИМ-4		543.3	1.39	QC-ACN-AA- XB
730	ПРИМ-4		271.4	1.59	QC-ACN-TFA- XB
731	ПРИМ-4		529.3	1.6	QC-ACN-AA- XB

732	ПРИМ-4		501.2	1.49	QC-ACN-AA- XB
733	ПРИМ-4		515.3	1.84	QC-ACN-AA- XB
734	ПРИМ-4		244.2	1.33	QC-ACN-TFA- XB
735	ПРИМ-4		515.1	1.41	QC-ACN-TFA- XB
736	ПРИМ-4		515.1	1.54	QC-ACN-AA- XB
737	ПРИМ-4		487.1	1.54	QC-ACN-AA- XB
738	ПРИМ-4		259.4	1.29	QC-ACN-TFA- XB
739	ПРИМ-4		246.4	1.24	QC-ACN-TFA- XB
740	ПРИМ-4		473.2	1.37	QC-ACN-AA- XB
741	ПРИМ-4		549.0	2.01	QC-ACN-AA- XB
742	ПРИМ-4		485.1	1.76	QC-ACN-AA- XB
743	ПРИМ-4		503.0	1.57	QC-ACN-AA- XB

744	ПРИМ-4		513.4	1.73	QC-ACN-AA- XB
745	ПРИМ-4		250.3	1.3	QC-ACN-TFA- XB
746	ПРИМ-4		501.4	1.41	QC-ACN-TFA- XB
747	ПРИМ-4		541.1	2.28	QC-ACN-AA- XB
748	ПРИМ-4		502.4	1.37	QC-ACN-TFA- XB
749	ПРИМ-4		529.0	1.34	QC-ACN-TFA- XB
750	ПРИМ-4		543.1	1.76	QC-ACN-AA- XB
751	ПРИМ-4		541.14 541.14		QC-ACN-TFA- XB
752	ПРИМ-4		484.4	1.47	QC-ACN-TFA- XB
753	ПРИМ-4		459.0	1.4	QC-ACN-AA- XB
754	ПРИМ-4		264.4	1.41	QC-ACN-TFA- XB
755	ПРИМ-4		529.3	1.46	QC-ACN-AA- XB

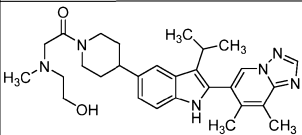
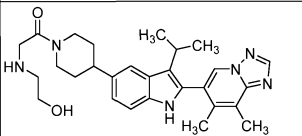
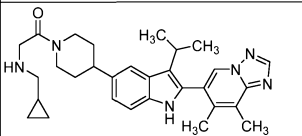
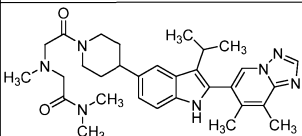
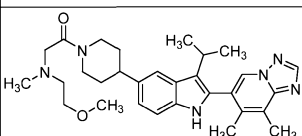
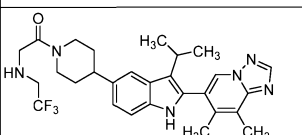
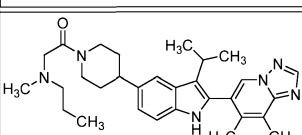
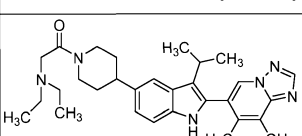
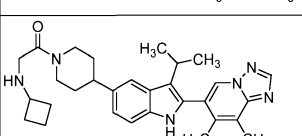
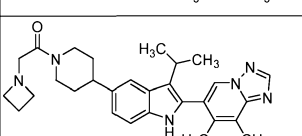
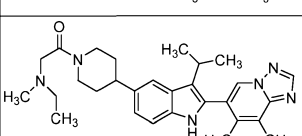
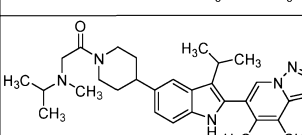
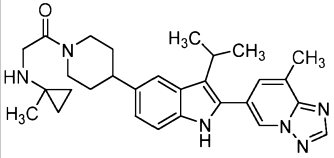
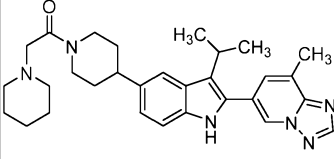
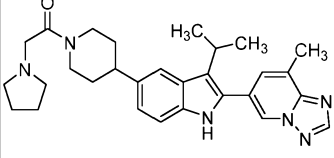
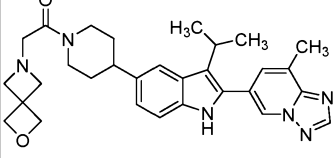
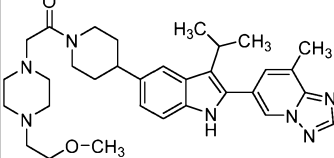
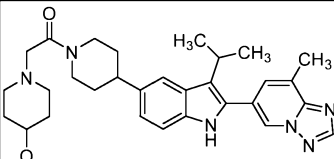
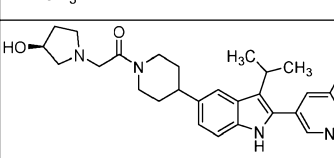
756	ПРИМ-4		252.3	1.22	QC-ACN-TFA-XB
757	ПРИМ-4		489.2	1.28	QC-ACN-AA-XB
758	ПРИМ-4		250.3	1.35	QC-ACN-TFA-XB
759	ПРИМ-4		544.1	1.64	QC-ACN-AA-XB
760	ПРИМ-4		517.5	1.32	QC-ACN-TFA-XB
761	ПРИМ-4		527.2	1.86	QC-ACN-AA-XB
762	ПРИМ-4		501.1	1.74	QC-ACN-AA-XB
763	ПРИМ-4		501.2	1.58	QC-ACN-AA-XB
764	ПРИМ-4		499.5	1.37	QC-ACN-TFA-XB
765	ПРИМ-4		485.4	1.35	QC-ACN-AA-XB
766	ПРИМ-4		487.5	1.32	QC-ACN-TFA-XB
767	ПРИМ-4		501.4	1.37	QC-ACN-TFA-XB

Таблица 18

№	Образец	Структура	LCMS	R _t	Способ
прим.	исходного вещества		MH ⁺	(мин)	HPLC
768	ПРИМ-2		485.4	1.72	E
769	ПРИМ-2		499.4	1.62	E
770	ПРИМ-2		485.4	1.35	E
771	ПРИМ-2		513.4	1.37	E
772	ПРИМ-2		558.5	1.53	E
773	ПРИМ-2		529.4	1.65	E
774	ПРИМ-2		501.4	1.29	E

775	ПРИМ-2		515.4	1.47	E
776	ПРИМ-2		501.4	1.29	E
777	ПРИМ-128		541.4	1.51	F
778	ПРИМ-128		527.4	1.44	F
779	ПРИМ-128		539.4	2.14	E
780	ПРИМ-5		505.3	1.55	E
781	ПРИМ-5		517.3	1.69	E

Следующие примеры получали согласно общему способу, описанному в примере 74.

Таблица 19

№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
782	ПРИМ-2		549.2	1.29	QC-AC N-TFA- XB
783	ПРИМ-2		535.4	1.31	QC-AC N-TFA- XB
784	ПРИМ-2		535.32	1.64	QC-AC N-AA- XB
785	ПРИМ-2		505.1	1.77	QC-AC N-AA- XB
786	ПРИМ-2		545.2	1.55	QC-AC N-AA- XB
787	ПРИМ-2		511.1	1.21	QC-AC N-TFA- XB
788	ПРИМ-2		503.2	1.26	QC-AC N-TFA- XB

789	ПРИМ-2		517.4	1.35	QC-AC N-TFA- XB
790	ПРИМ-2		515.2	1.54	QC-AC N-AA- XB
791	ПРИМ-2		529.4	1.58	QC-AC N-AA- XB
792	ПРИМ-2		503.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
793	ПРИМ-2		515.2	1.33	QC-AC N-TFA- XB
794	ПРИМ-2		579.2	1.44	QC-AC N-TFA- XB
795	ПРИМ-2		531.2	1.22	QC-AC N-TFA- XB

796	ПРИМ-2		517.2	1.6	QC-AC N-AA- XB
797	ПРИМ-2		531.2	1.25	QC-AC N-TFA- XB
798	ПРИМ-2		515.2	1.63	QC-AC N-AA- XB
799	ПРИМ-2		529.3	1.7	QC-AC N-AA- XB
800	ПРИМ-2		545.2	1.56	QC-AC N-TFA- XB
801	ПРИМ-2		515.4	1.24	QC-AC N-TFA- XB
802	ПРИМ-3		485.0	1.33	QC-AC N-TFA- XB

803	ПРИМ-3		473.1	1.76	QC-AC N-AA- XB
804	ПРИМ-3		473.0	1.63	QC-AC N-AA- XB
805	ПРИМ-3		499.2	1.42	QC-AC N-TFA- XB
806	ПРИМ-3		471.4	1.59	QC-AC N-AA- XB
807	ПРИМ-3		459.1	1.25	QC-AC N-TFA- XB
808	ПРИМ-3		487.4	1.35	QC-AC N-TFA- XB
809	ПРИМ-3		501.3	1.5	QC-AC N-AA- XB
810	ПРИМ-3		489.3	1.23	QC-AC N-TFA- XB

811	ПРИМ-6		528.0	1.46	QC-AC N-AA- XB
812	ПРИМ-6		545.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
813	ПРИМ-6		580.1	1.58	QC-AC N-AA- XB
814	ПРИМ-6		533.2	1.48	QC-AC N-AA- XB
815	ПРИМ-6		558.9	1.53	QC-AC N-AA- XB
816	ПРИМ-6		489.0	1.63	QC-AC N-AA- XB
817	ПРИМ-6		517.0	1.58	QC-AC N-AA- XB

818	ПРИМ-6		519.0	1.28	QC-AC N-AA- XB
819	ПРИМ-6		503.0	1.44	QC-AC N-TFA- XB
820	ПРИМ-6		532.9	1.37	QC-AC N-TFA- XB
821	ПРИМ-6		503.0	1.3	QC-AC N-TFA- XB
822	ПРИМ-6		575.0	1.39	QC-AC N-AA- XB
823	ПРИМ-6		545.0	1.43	QC-AC N-AA- XB
824	ПРИМ-6		613.3	1.62	QC-AC N-AA- XB
825	ПРИМ-6		533.0	1.4	QC-AC N-AA- XB

826	ПРИМ-6		578.9	1.46	QC-AC N-AA- XB
827	ПРИМ-6		579.0	1.45	QC-AC N-AA- XB
828	ПРИМ-6		547.0	1.34	QC-AC N-TFA- XB
829	ПРИМ-6		561.0	1.27	QC-AC N-TFA- XB
830	ПРИМ-6		565.1	1.66	QC-AC N-AA- XB
831	ПРИМ-6		529.3	1.69	QC-AC N-AA- XB
832	ПРИМ-6		557.0	1.85	QC-AC N-AA- XB
833	ПРИМ-6		551.0	1.63	QC-AC N-AA- XB

834	ПРИМ-6		559.1	1.63	QC-AC N-AA- XB
835	ПРИМ-6		545.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
836	ПРИМ-6		569.1	1.3	QC-AC N-AA- XB
837	ПРИМ-6		559.1	1.31	QC-AC N-TFA- XB
838	ПРИМ-6		526.0	1.8	QC-AC N-AA- XB
839	ПРИМ-6		545.0	1.59	QC-AC N-AA- XB
840	ПРИМ-6		537.1	1.74	QC-AC N-AA- XB

841	ПРИМ-6		613.0	1.79	QC-AC N-AA- XB
842	ПРИМ-6		514.2	1.57	QC-AC N-AA- XB
843	ПРИМ-4		515.2	1.32	QC-AC N-TFA- XB
844	ПРИМ-4		485.4	1.74	QC-AC N-AA- XB
845	ПРИМ-4		563.3	1.56	QC-AC N-AA- XB
846	ПРИМ-4		515.1	1.32	QC-AC N-TFA- XB
847	ПРИМ-4		563.1	1.45	QC-AC N-AA- XB
848	ПРИМ-4		503.2	1.29	QC-AC N-TFA- XB
849	ПРИМ-4		527.2	1.67	QC-AC N-AA- XB
850	ПРИМ-100		545.0	1.3	QC-AC N-TFA- XB

Таблица 20

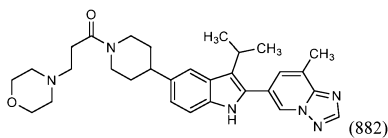
№ прим.	Фрагмент исходного вещества	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
851	ПРИМ-124		499	1.83	Е
852	ПРИМ-124		515	1.75	Е
853	ПРИМ-124		563.3	1.76	Е
854	ПРИМ-5		517.2	1.86	Е
855	ПРИМ-5		602.4	1.89	Е
856	ПРИМ-5		545.4	1.72	Е
857	ПРИМ-5		519.3	1.49	Е
858	ПРИМ-5		565.3	1.44	Е
859	ПРИМ-5		489.3	1.46	Е
860	ПРИМ-5		515.3	1.92	Е

861	ПРИМ-5		545.3	1.9	E
862	ПРИМ-5		531.3	1.79	E
863	ПРИМ-5		517.3	1.21	E
864	ПРИМ-5		505.3	1.56	E
865	ПРИМ-5		523.3	1.18	F
866	ПРИМ-5		530.3	1.23	E
867	ПРИМ-5		503.3	1.26	E
868	ПРИМ-5		519.3	1.15	F

869	ПРИМ-5		545.4	1.69	E
870	ПРИМ-5		487.3	1.5	E
871	ПРИМ-5		531.3	1.16	F
872	ПРИМ-5		537.3	1.71	E
873	ПРИМ-5		529.4	1.77	E
874	ПРИМ-5		517.3	1.02	F
875	ПРИМ-5		519.3	1.51	E
876	ПРИМ-140		545.3	1.73	E
877	ПРИМ-140		531.3	1.73	E
878	ПРИМ-140		501.4	1.21	F
879	ПРИМ-140		503.4	1.29	F
880	ПРИМ-140		579.3	1.6	E
881	ПРИМ-140		531.3	1.56	E

Пример 882.

1-(4-(3-Изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он



В сосуд объемом два драма добавляли TFA соль 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (0,025 г, 0,053 ммоль), CH₃CN, HATU (1,0 эквив.), TEA (3,0 экв.) и 3-морфолинопропановую кислоту (0,250 г, 1,570 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Смесь разбавляли растворителем (90:10:0,1 CH₃CN:вода:TFA) и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-70% В в течение 19 мин, затем выдерживанием в течение 3 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 1-(4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-она (21,2 мг, 0,041 ммоль, 78% выход). LCMS MH⁺: 515,2 HPLC время удерж. 1,52 мин. Способ QC-ACN-AA-XB.

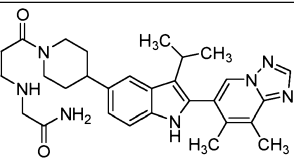
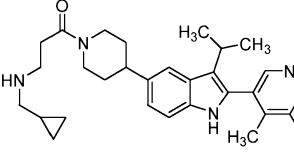
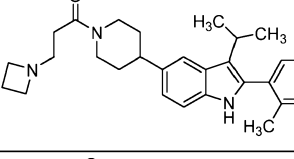
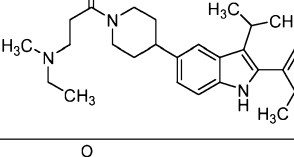
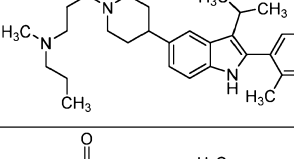
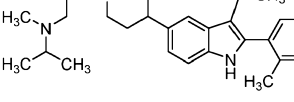
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.85-8.72 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 6H).

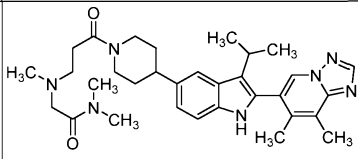
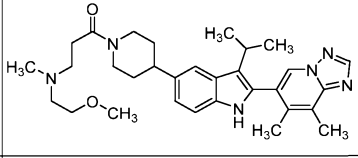
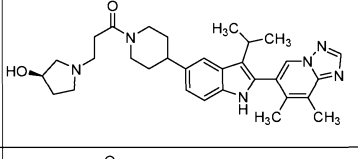
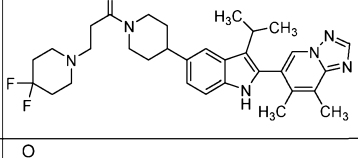
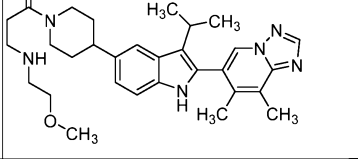
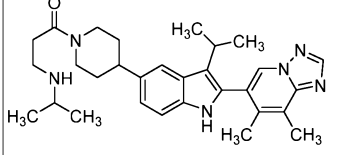
Следующие примеры получали согласно общему способу, описанному в примере 882.

Таблица 21

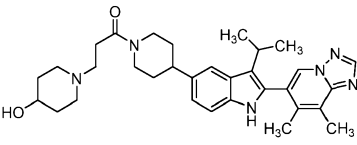
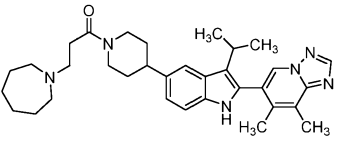
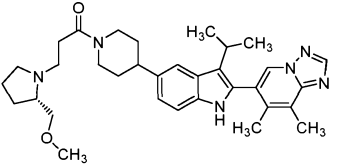
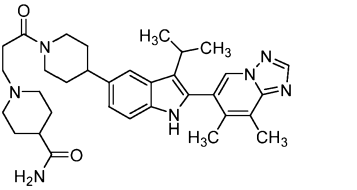
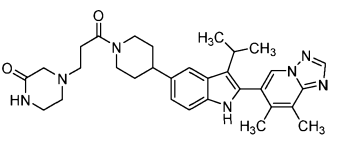
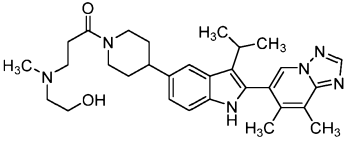
№ прим.	Образец исходного вещества	Структура	LCMSR _t MH ⁺	(мин)	Способ HPLC
883	ПРИМ-2		529.0	1.63	QC-ACN-AA-XB
884	ПРИМ-2		563.2	1.29	QC-ACN-TFA-XB

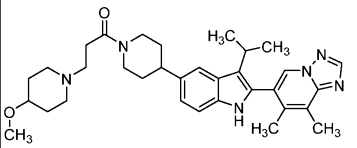
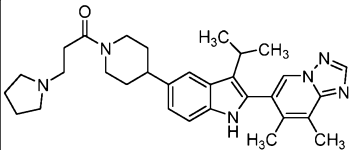
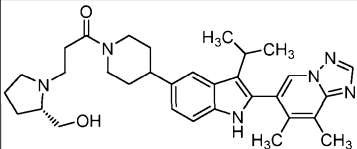
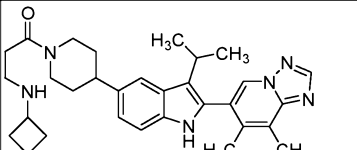
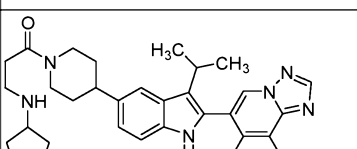
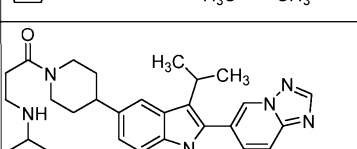
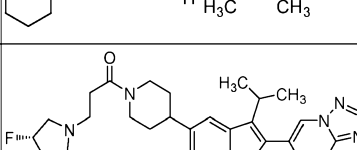
885	ПРИМ-3		515.5	1.56	QC-ACN-AA-XB
886	ПРИМ-4		557.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB
887	ПРИМ-4		543.2	1.44	QC-ACN-AA-XB
888	ПРИМ-4		531.2	1.32	QC-ACN-TFA-XB
889	ПРИМ-4		503.1	1.3	QC-ACN-AA-XB
890	ПРИМ-4		501.2	1.42	QC-ACN-AA-XB

891	ПРИМ-4		516.1	1.33	QC-ACN-AA- XB
892	ПРИМ-4		513.1	1.44	QC-ACN-AA- XB
893	ПРИМ-4		499.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB
894	ПРИМ-4		501.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
895	ПРИМ-4		515.2	1.45	QC-ACN-AA- XB
896	ПРИМ-4		515.2	1.35	QC-ACN-TFA-XB

897	ПРИМ-4		558.2	1.42	QC-ACN-AA- XB
898	ПРИМ-4		531.2	1.35	QC-ACN-TFA-XB
899	ПРИМ-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA- XB
900	ПРИМ-4		563.2	1.37	QC-ACN-TFA-XB
901	ПРИМ-4		517.2	1.32	QC-ACN-TFA-XB
902	ПРИМ-4		501.2	1.33	QC-ACN-TFA-XB

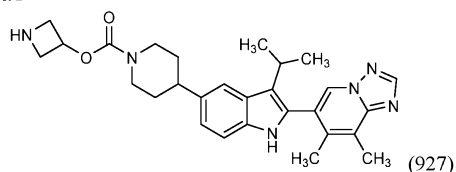
903	ПРИМ-4		487.1	1.29	QC-ACN-TFA-XB
904	ПРИМ-4		527.0	1.35	QC-ACN-TFA-XB
905	ПРИМ-4		473.1	1.31	QC-ACN-AA-XB
906	ПРИМ-4		557.2	1.65	QC-ACN-AA-XB
907	ПРИМ-4		626.2	1.56	QC-ACN-AA-XB
908	ПРИМ-4		555.2	1.62	QC-ACN-AA-XB

909	ПРИМ-4		543.2	1.32	QC-ACN-AA- XB
910	ПРИМ-4		541.2	1.5	QC-ACN-AA- XB
911	ПРИМ-4		557.2	1.48	QC-ACN-AA- XB
912	ПРИМ-4		570.2	1.31	QC-ACN-AA- XB
913	ПРИМ-4		542.2	1.44	QC-ACN-AA- XB
914	ПРИМ-4		517.2	1.32	QC-ACN-AA- XB

915	ПРИМ-4		557.2	1.43	QC-ACN-AA-XB
916	ПРИМ-4		513.1	1.38	QC-ACN-AA-XB
917	ПРИМ-4		543.2	1.35	QC-ACN-AA-XB
918	ПРИМ-4		513.2	1.39	QC-ACN-TFA-XB
919	ПРИМ-4		527.2	1.42	QC-ACN-TFA-XB
920	ПРИМ-4		541.2	1.49	QC-ACN-TFA-XB
921	ПРИМ-4		531.2	1.49	QC-ACN-AA-XB

922	ПРИМ-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
923	ПРИМ-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
924	ПРИМ-4		555.2	1.52	QC-ACN-TFA-XB
925	ПРИМ-4		505.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
926	ПРИМ-4		529.3	1.54	QC-ACN-TFA-XB

Пример 927. Азетидин-3-ил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



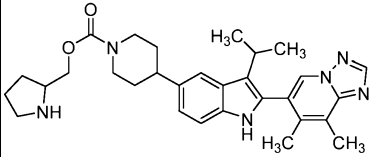
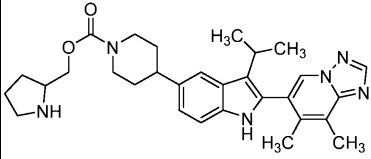
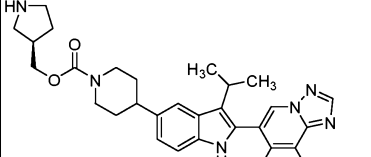
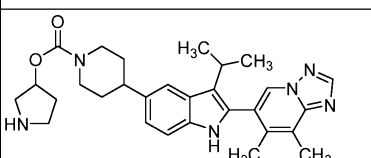
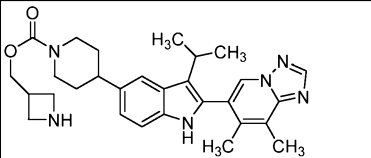
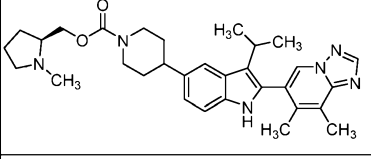
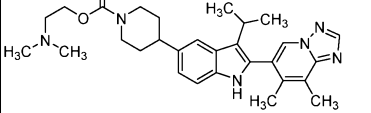
1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ила 4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (15 мг, 0,026 ммоль) и 2:1 трифторуксусную кислоту:дихлорметан (1,2 мл, 0,026 ммоль) объединяли в сосуде объемом 1 драм с магнитной мешалкой. Полученный прозрачный, желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли толуол (150 мкл). Реакционную смесь быстро перемешивали и избыток растворителя выпаривали. Остаток поглощали в DMF (1,5 мл) и очищали методом препаративной HPLC на C-18 колонке на приборе Shimadzu с элюированием водой/ацетонитрилом/TFA. Избыток растворителя выпаривали из содержащих продукт фракций с получением азетидин-3-ил-4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, TFA (14,9 мг, 0,025 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS MH^+ : 487,3. HPLC время удерж. 1,40 мин. Способ QC-ACN-TFA-XB.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 1.5$ Гц, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=12.7, 7.0$ Гц, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.21 (br. s., 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.98 (dq, $J=13.6, 6.8$ Гц, 4H), 2.88 (tt, $J=12.0, 3.3$ Гц, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (d, $J=12.0$ Гц, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.40 (d, $J=7.1$ Гц, 6H).

Следующие примеры получали согласно общему способу, описанному в примере 929.

Таблица 22

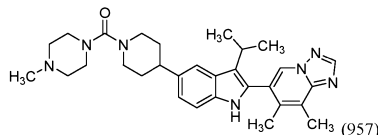
№ прим.	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
928		475.1	1.45	QC- ACN-TFA- XB
929		501.4	1.48	QC- ACN-TFA- XB
930		515.4	1.42	QC- ACN-TFA- XB
931		501.4	1.37	QC- ACN-TFA- XB
932		529.3	1.54	QC- ACN- AA- XB
933		515.4	1.4	QC- ACN-TFA- XB
934		489.4	1.36	QC- ACN-TFA- XB
935		515.4	1.4	QC- ACN-TFA- XB
936		529.4	1.52	QC- ACN- AA- XB

937		515.0	1.52	QC- ACN-TFA- XB
938		515.0	1.58	QC- ACN- AA- XB
939		515.1	1.52	QC- ACN-TFA- XB
940		501.1	1.55	QC- ACN- AA- XB
941		501.4	1.37	QC- ACN-TFA- XB
942		528.9	1.64	QC- ACN- AA- XB
943		503.4	1.35	QC- ACN-TFA- XB

944		526.3	1.37	QC- ACN-TFA- XB
945		543.5	1.45	QC- ACN-TFA- XB
946		593.4	1.45	QC- ACN-TFA- XB
947		543.5	1.45	QC- ACN-TFA- XB
948		529.5	1.41	QC- ACN-TFA- XB
949		531.3	1.47	QC- ACN-TFA- XB
950		573.1	1.55	QC- ACN- AA- XB

951		558.1	1.48	QC- ACN- AA- XB
952		545.0	1.8	QC- ACN- AA- XB
953		265.2	1.52	QC- ACN-TFA- XB
954		515.1	1.67	QC- ACN- AA- XB
955		545.1	1.76	QC- ACN- AA- XB
956		529.1	1.59	QC- ACN-TFA- XB

Пример 957. (4-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

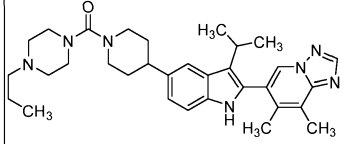
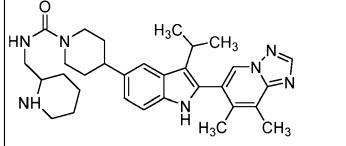
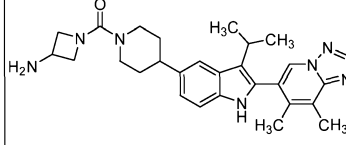
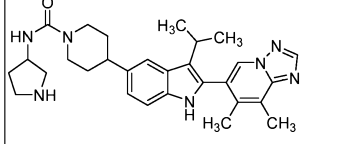
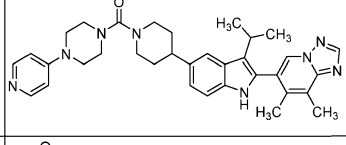
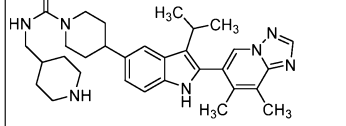


6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10 мг, 0,026 ммоль) растворяли в THF (0,25 мл). К раствору добавляли фенолхлорформат (6,06 мг, 0,039 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь выдували на ZYmark Turbovar при 45°C в течение 1 ч. Остаток растворяли в NMP (0,25 мл). Далее добавляли 1-метилпиперазин (7,75 мг, 0,077 ммоль) и DIPEA (6,76 мкл, 0,039 ммоль) к раствору NMP промежуточного соединения. Реакционную смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Неочищенные пробы с конечным объемом 1,8 мл в DMF/NMP в короткой пробирке очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением (4-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (4 мг, 7,63 мкмоль, 29,6% выход). LCMS MH⁺: 514,4. HPLC время удерж. 1,29 мин. Способ QC-ACN-TFA-XB.

Следующие примеры получали согласно общему способу, описанному в примере 957.

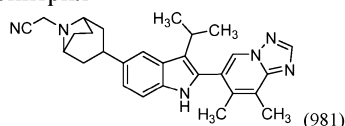
Таблица 23

№ прим.	Исходное вещество	Структура	LCMSR _t МН ⁺	(мин)	Способ HPLC
958	ПРИМ-4		565.9	1.57	QC-ACN-AA- XB
959	ПРИМ-4		488.3	1.27	QC-ACN-TFA-XB
960	ПРИМ-4		540.5	1.46	QC-ACN-TFA-XB
961	ПРИМ-4		500.0	1.31	QC-ACN-AA- XB
962	ПРИМ-4		474.4	1.27	QC-ACN-AA- XB
963	ПРИМ-4		528.5	1.56	QC-ACN-AA- XB
964	ПРИМ-4		514.2	1.36	QC-ACN-AA- XB

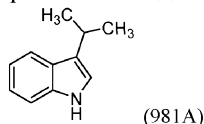
965	ПРИМ-4		542.6	1.83	QC-ACN-AA-XB
966	ПРИМ-4		528.5	1.39	QC-ACN-TFA-XB
967	ПРИМ-4		486.0	1.55	QC-ACN-AA-XB
968	ПРИМ-4		500.5	1.31	QC-ACN-AA-XB
969	ПРИМ-4		577.6	1.45	QC-ACN-TFA-XB
970	ПРИМ-4		528.5	1.33	QC-ACN-TFA-XB

971	ПРИМ-4		500.3	1.3	QC-ACN-TFA-XB
972	ПРИМ-4		488.0	1.43	QC-ACN-TFA-XB
973	ПРИМ-4		542.0	1.68	QC-ACN-AA-XB
974	ПРИМ-4		528.4	1.32	QC-ACN-TFA-XB
975	ПРИМ-4		572.5	1.45	QC-ACN-TFA-XB
976	ПРИМ-4		557.3	1.3	QC-ACN-AA-XB
977	ПРИМ-4		528.4	1.36	QC-ACN-TFA-XB
978	ПРИМ-4		502.4	1.33	QC-ACN-AA-XB
979	ПРИМ-4		544.5	1.3	QC-ACN-TFA-XB
980	ПРИМ-4		542.6	1.41	QC-ACN-TFA-XB

Пример 981. 2-(3-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетонитрил



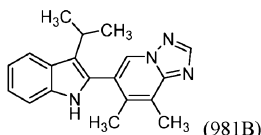
Промежуточное соединение 981А: 3-изопропил-1Н-индол



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 2,2,2-трихлоруксусную кислоту (23,60 г, 144 ммоль), толуол (150 мл) и триэтилсилан (46,1 мл, 289 ммоль). При перемешивании раствор нагревали до 70°C и по каплям добавляли раствор 1Н-индола (11,28 г, 96 ммоль) и ацетона (8,48 мл, 116 ммоль) в 75 мл толуола при помощи капельной воронки. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем до 5°C. К нему добавляли 1,5 М раствор двухосновного фосфата калия и диэтиловый эфир. Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением этилацетат/гексана в качестве элюента с получением 3-изопропил-1Н-индола (12 г, 78%) в виде белого твердого вещества. LC время удержания = 1,04 мин [A1]. MS (E⁺) m/z: 160,2 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.72-7.65 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, J=2.2, 0.7 Гц, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.8 Гц, 6H).

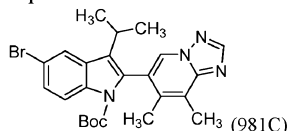
Промежуточное соединение 981В: 6-(3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 3-изопропил-1Н-индол (1,000 г, 6,28 ммоль) и DCE (10 мл). NBS (1,062 г, 5,97 ммоль) растворяли в 10 мл DCE и добавляли к реакционной смеси по каплям при помощи капельной воронки в течение 15 мин. Реакцию гасили 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Летучие вещества удаляли. Далее добавляли THF (10 мл), 7,8-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1,54 г, 5,56 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,25 г, 0,314 мкмоль) и 3 М раствор трехосновного фосфата калия (6,3 мл, 18,8 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и прокачивали/продували трижды газообразным азотом. Реакционную смесь устанавливали нагреваться при 70°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток поглощали в DCM (3 мл), фильтровали и очищали на силикагеле с применением этилацетата/гексана с получением 6-(3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,8 г, 41,8%) в виде белой пены. LC время удержания = 2,04 мин [D1]. MS (E⁺) m/z: 305.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.54-8.44 (m, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.8 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 981С: трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат



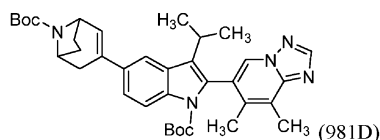
В реакционный сосуд объемом 40 мл добавляли 6-(3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,450 г, 1,478 ммоль), AcOH (4 мл), воду (0,5 мл) и NBS (0,263 г, 1,478 ммоль). Сосуд герметизировали и перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1 мл 10% сульфита натрия. Эту смесь концентрировали, растворяли в DCM/MeOH, фильтровали и очищали на силикагеле с применением этилацетата/гексана с получением 5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индола в виде желто-коричневого твердого вещества. LC время удержания = 1,01 мин [A1]. MS (E⁺) m/z: 83/385 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.6, 1.8 Гц, 1H), 2.88 (br d, J=14.1 Гц, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43-1.15 (m, 5H), 1.18-1.09 (m, 1H).

К этому веществу добавляли DMAP (0,010 г, 0,0148 ммоль), THF (10 мл) и ВОС-ангидрид (0,59 г, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентриро-

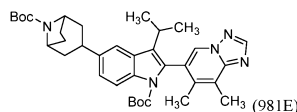
вали до вязкого масла, разбавляли DCM и промывали разбавленной 1 н HCl. Органические вещества промывали водой, а затем соевым раствором. Раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением этилацетата/гексана с получением трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,45 г, 63%) в виде желтоватого твердого вещества. LC время удержания = 1,15 мин [A1]. MS (E⁺) m/z: 483/485 (M+H).

Промежуточное соединение 981D: трет-бутил-5-(8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



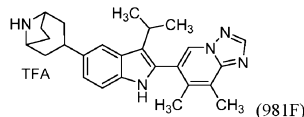
К смеси трет-бутил-5-бром-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил) -3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,130 г, 0,269 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (10,98 мг, 0,013 ммоль) и (8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-3-ил)бороновой кислоты (0,071 г, 0,282 ммоль) в сосуде с закручивающейся крышкой добавляли THF (2 мл), а затем 3 М водный раствор трифосфата калия (0,269 мл, 0,807 ммоль). Сосуд был оснащен крышкой с диафрагмой с подкладкой Teflon. Систему удаляли под вакуумом и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Сосуд герметизировали и нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и выливали в делительную воронку. Органический слой промывали водой (2 × 50 мл), насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на силикагеле с применением 0-100% этилацетата/гексана. После концентрирования фракций, продукт собирали в виде желто-коричневого масла (0,11 г, 65%). LC время удержания = 1,19 мин [A1]. MS (E⁺) m/z: 612,2 (M+H).

Промежуточное соединение 981E: трет-бутил-5-(8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



В сосуде Парра трет-бутил-5-(8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (0,11 г, 0,18 ммоль) суспендировали в этилацетате (3 мл) и обрабатывали 10 мол.% 5% Pd/C (0,057 г, 0,027 ммоль). После дегазирования реакцию смесь помещали в атмосферу газообразного водорода (50 фунт/кв. дюйм) и встряхивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После удаления атмосферы водорода и повторного заполнения газообразным азотом реакцию смесь разбавляли MeOH, фильтровали через целит и концентрировали с получением трет-бутил-5-(8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,11 г, 100%) в виде смеси изомеров. LC время удержания = 1,20 мин [A1]. MS (E⁺) m/z: 614,4 (M+H).

Промежуточное соединение 981F: 6-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридиновая TFA соль



К раствору трет-бутил-5-(8-(трет-бутоксикарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (0,025 г, 0,041 ммоль) добавляли DCM (0,5 мл) в реакционном сосуде объемом 2 драма. К этому добавляли TFA (1 мл) и реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли под струей газообразного азота. Выход рассматривали как количественный. Это вещество использовали как есть для конечного получения производных с получением соединений, как показано в таблице 24. Один пример описан ниже для примера 981.

Пример 981.

В реакционный сосуд объемом 2 драма добавляли 6-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, TFA соль (0,021 г, 0,041 ммоль), NMP, DBU (0,025 мл, 0,164 ммоль) и по каплям бромацетонитрил (0,017 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и фильтровали через шприцевой фильтр 0,45 мкм. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A:

5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге.

2-(3-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)ацетонитрил (0,0021 г, 6,4% выход) собирали в виде смеси изомеров. Две аналитические пробы LC/MS использовали для определения конечной чистоты. LC время удержания 2,18 мин [C1]. MS (E^+) m/z: 453,0 (M+H).

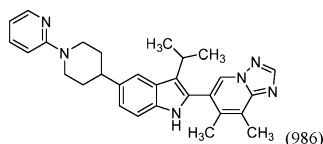
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.95 (br d, J=18.2 Гц, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.52-8.39 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.62 (br d, J=18.2 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 7.05-6.84 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.90 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.29 (br s, 5H).

Следующие примеры получали согласно общим процедурам, раскрытым в примере 981.

Таблица 24

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
982		499.1	1.57	C1
983		499.1	1.50	C1
984		520.0	1.58	C1
985		520.1	1.53	C1

Пример 986. 6-(3-Изопропил-5-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



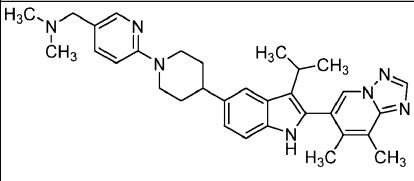
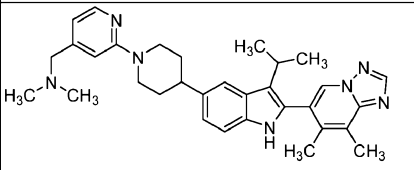
6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (19,4 мг, 0,050 ммоль), 2-хлорпиридин (6,2 мг, 0,055 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5,8 мг, 10,00 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (4,6 мг, 5,00 мкмоль) и CS₂CO₃ (48,9 мг, 0,150 ммоль) суспендировали в диоксане (0,5 мл). Смесь дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали, концентрировали, растворяли в DMF и очищали методом препаративной LCMS с применением следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 19 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием

в центрифуге с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина, TFA (10,1 мг, 0,017 ммоль, 35% выход). LCMS время удержания 1,25 [QC-ACN-TFA-XB]. MS (ES⁺) m/z: 465.4 (M+H).

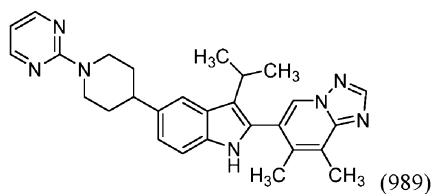
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.36 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.12 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 3.41 (br d, J=11.3 Гц, 2H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.85 (dt, J=14.0, 7.0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 5H), 1.35 (dd, J=16.5, 7.0 Гц, 6H).

Следующие примеры получали способом, подобным описанному в примере 986.

Таблица 25

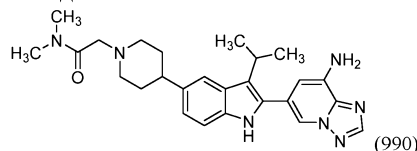
№ прим.	Структура	LCMS МН ⁺	R _t (мин)	Способ HPLC
987		522.5	0.96	QC-ACN-TFA-XB
988		522.5	0.95	QC-ACN-TFA-XB

Пример 989. 6-(3-Изопропил-5-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин



6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (19,4 мг, 0,050 ммоль) и Et₃N (0,021 мл, 0,150 ммоль) смешивали в DMSO (1 мл). Далее добавляли 2-хлорпиримидин (6,9 мг, 0,060 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (0,05 мл) и 1 мл DMSO и очищали при помощи препаративной LCMS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-100% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 6-(3-изопропил-5-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (5,0 мг, 10,2 мкмоль, 20,4% выход). LCMS время удержания 1,71 [QC-ACN-TFA-XB]. MS (ES⁺) m/z: 466,3 (M+H).

Пример 990. 2-(4-(2-(8-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

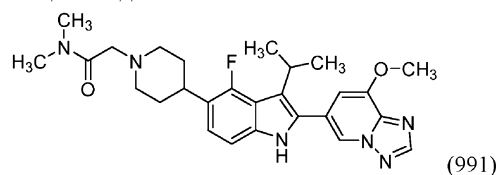


К раствору 2-(4-(2-(8-(бензиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (0,040 г, 0,073 ммоль) в метаноле (10,0 мл) добавляли Pd/C (0,023 г, 0,218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом: метанолом (1:1), фильтровали и промывали избытком этилацетата. Объединенные органические слои выпаривали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 2-(4-(2-(8-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (7,3 мг). LCMS время удержания 1,44 мин [E].

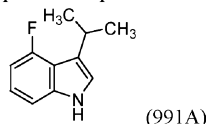
MS (E-) m/z: 460.3 (M-H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8.31-8.39 (m, 1H) 8.16 (d, J=1.47 Гц, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.36 (d, J=8.31 Гц, 1H) 7.08 (d, J=8.80 Гц, 1H) 6.84-6.97 (m, 1H) 4.26 (s, 2H) 3.76 (d, J=13.21 Гц, 2H) 3.33-3.43 (m, 2H) 3.25 (br. s., 2H) 2.94-3.12 (m, 8H) 2.19 (br. s., 4H) 1.50 (d, J=7.09 Гц, 7H) 1.28 (br. s., 1H).

Пример 991. 2-(4-(4-Фтор-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



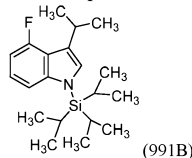
Промежуточное соединение 991А: 4-фтор-3-изопропил-1H-индол



В сосуд объемом 40 мл с красным колпачком для сброса давления добавляли 2,2,2-трихлоруксусную кислоту (0,907 г, 5,55 ммоль), толуол (7,40 мл) и триэтилсилан (1,773 мл, 11,10 ммоль). При перемешивании раствор нагревали до 70°C и по каплям добавляли раствор 4-фтор-1H-индола (0,500 г, 3,70 ммоль) и ацетона (0,326 мл, 4,44 ммоль) в 1 мл толуола при помощи шприца. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 90°C в течение 3 ч и продували азотом. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 5°C и к реакционной смеси добавляли 1 М водный раствор K₃PO₄ (~ 4 мл) и этилацетат (4 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и фильтровали, а избыток растворителя выпаривали. Полученное красное масло поглощали в DCM (~ 2 мл) и очищали методом флеш-хроматографии с получением 4-фтор-3-изопропил-1H-индола в виде желтой жидкости (483,2 мг, 2,67 ммоль, 72,2% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.97 (br s, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.77 (ddd, J=11.3, 7.4, 1.1 Гц, 1H), 3.38 (dt, J=13.7, 6.8 Гц, 1H), 1.38 (dd, J=6.8, 0.6 Гц, 6H). HPLC время удерж. 0,99 мин. Способ G.

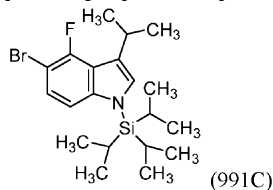
Промежуточное соединение 991В: 4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол



4-Фтор-3-изопропил-1H-индол (0,475 г, 2,68 ммоль) растворяли в THF (10,72 мл) в сосуде объемом 40 мл. Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере азота при помощи ледяной бани и к реакционной смеси добавляли гидрид натрия (0,214 г, 5,36 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем по каплям добавляли триизопропилсилилхлорид (0,860 мл, 4,02 ммоль) при помощи шприца. Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию завершали. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением 1 М KHSO₄ (~4 мл) и воды (4 мл). Добавляли этилацетат (4 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Объединенные органические фазы экстрагировали солевым раствором (1×4 мл) и избыток растворителя выпаривали. Полученное желтое масло поглощали в DCM (~ 3,5 мл общего объема) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 24 г, с элюированием этилацетатом и гексаном. Продукт 4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индола получали в виде прозрачной, бесцветной жидкости (0,92 г, 2,48 ммоль, 92% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.24 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.03 (td, J=8.1, 5.4 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (dd, J=11.0, 7.8 Гц, 1H), 3.36 (spt, J=6.8 Гц, 1H), 1.36 (d, J=5.8 Гц, 6H), 1.16 (d, J=7.6 Гц, 18H). LCMS MH⁺: 334.3. HPLC время удерж. 1,43 мин. Способ G.

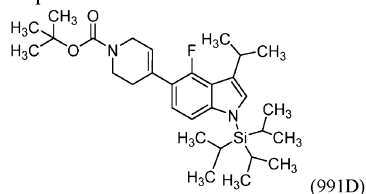
Промежуточное соединение 991С: 5-бром-4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол



Втор-бутиллитий (2,144 мл, 3,00 ммоль, 90% чистоты) добавляли к -75°C (баня сухой лед/метанол)

раствору 4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (0,910 г, 2,73 ммоль) и 1,1,4,7,7-пентаметилдиэтилентриамина (0,572 мл, 2,73 ммоль) в THF (13,64 мл) в высушенной в сушильном шкафу приемной колбе объемом 50 мл в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 6,5 ч при -75°C в течение 6 ч. Далее к реакционной смеси добавляли 1,2-дибромтетрафторэтан (0,325 мл, 2,73 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин при -75°C , затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакция проходила на 50%. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси. Полученное оранжевое масло поглощали в DCM (общий объем ~ 4 мл) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 24 г, с элюированием гексаном. Продукт и оставшийся исходный индол совместно элюировали. Фракции объединяли и избыток растворителя выпаривали с выходом 5-бром-4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (1,07 г, 1,68 ммоль, 65% выход) и 4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индола в виде смеси в прозрачной, бесцветной жидкости. Смешанные продукты сразу переносили далее. LCMS MH^+ : 412,08. HPLC время удерж. 1,50 мин. Способ G.

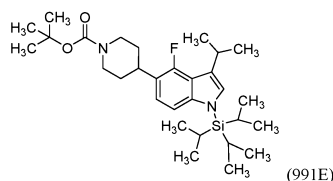
Промежуточное соединение 991D: трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



5-бром-4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол (650 мг, 1,576 ммоль) растворяли в THF (7880 мкл) в скintillationном сосуде объемом 40 мл с красным колпачком для сброса давления и содержащем магнитную мешалку с тефлоновым покрытием. Трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (585 мг, 1,891 ммоль) добавляли в сосуд, а затем трифосфат калия (2364 мкл, 4,73 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием азота через раствор в течение 5 мин, затем к реакционной смеси добавляли предварительный катализатор 2-го поколения XPhos (31,0 мг, 0,039 ммоль). Прозрачную, желтую реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 60°C с перемешиванием в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Водную фазу удаляли и избыток THF выпаривали из реакционной смеси. Полученный масляный остаток поглощали в DCM (~ 4 мл общего объема) и очищали методом флеш-хроматографии с элюированием этилацетатом и гексаном. Фракции продукта концентрировали и вакуумировали с получением трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в виде бледно-желтого липкого твердого вещества (0,65 г, 1,14 ммоль, 72,6% выход).

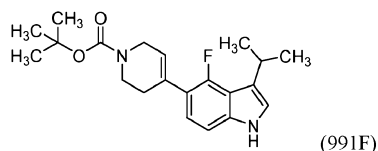
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.18 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.66 (br t, $J=5.2$ Гц, 2H), 3.36 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 2.61 (brs, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.35 (d, $J=6.7$ Гц, 6H), 1.16 (d, $J=7.6$ Гц, 18H). LCMS MH^+ : 515.5. HPLC время удерж. 1,53 мин. Способ G.

Промежуточное соединение 991E: трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



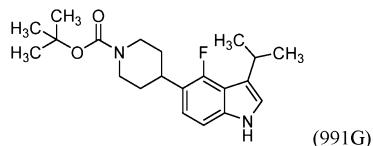
5% Pd на углеродном носителе (100 мг, 1,271 ммоль) взвешивали в скintillationный флакон объемом 20 мл, содержащий магнитную мешалку с тефлоновым покрытием, с красным колпачком для сброса давления. Трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (654,4 мг, 1,271 ммоль) растворяли в MeOH (12,71 мл) и переносили в сосуд, содержащий Pd на C, в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (401 мг, 6,36 ммоль) и сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество формиата аммония (401 мг, 6,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, но не доводили до завершения. Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь. Реакционную смесь фильтровали через целит с удалением Pd/C. Избыток метанола выпаривали из реакционной смеси с получением трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (654 мг, 1,271 ммоль, 100% выход, 30% чистоты) в виде прозрачного, бледно-желтого масла. Продукт проверяли при помощи ^1H ЯМР и он состоял из приблизительно 30% восстановленного вещества и 70% алкенового исходного вещества. LCMS MH^+ : 517,5. HPLC время удерж. 1,53 мин. Способ G.

Промежуточное соединение 991F: трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1-(триизопропилсиллил)-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,650 г, 1,263 ммоль) (7:3 смесь пиперидинового алкена и пиперидинового алкана) и тетра-н-бутиламмоний фторид (0,660 г, 2,53 ммоль) растворяли в THF (6,31 мл) в сцинтилляционном сосуде объемом 20 мл. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакцию завершали с 2 пиками, которые соответствовали алкеновому продукту (1,15 мин, $M+H^+ = 359,3$) и алкановому продукту (1,16 мин, $M+H^+ = 359,3, 361,3$). Реакционную смесь разделяли между соевым раствором и этилацетатом (1:1, общий объем ~ 16 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×4 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2×5 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Избыток растворителя выпаривали из органической фазы с получением трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,476 г, 1,263 ммоль) в виде бледно-желтого масла. LCMS MH^+ : 359.3. HPLC время удерж. 1,15 мин. Способ G.

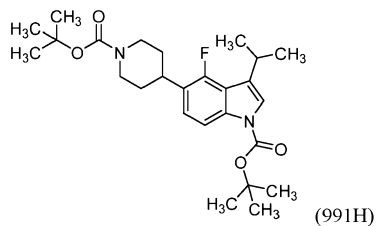
Промежуточное соединение 991G: трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



5% Pd на углеродном носителе (150 мг, 1,264 ммоль) взвешивали в сцинтилляционный сосуд объемом 20 мл, содержащий магнитную мешалку с тефлоновым покрытием, с красным колпачком для сброса давления. Трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (453 мг, 1,264 ммоль) растворяли в MeOH (6,32 мл) и переносили в сосуд, содержащий Pd на C, в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (797 мг, 12,64 ммоль) и сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакцию завершали. Реакционную смесь фильтровали через целит с удалением Pd/C. Избыток метанола выпаривали из реакционной смеси. Полученное желтое масло поглощали в DCM (3 мл) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 24 г, с элюированием этилацетатом и гексаном с получением трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого кристаллического твердого вещества (370,3 мг, 1,017 ммоль, 80% выход).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.96 (br s, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.37 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.17 (tt, $J=12.0, 3.6$ Гц, 1H), 2.88 (br t, $J=11.3$ Гц, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (d, $J=6.8$ Гц, 6H). LCMS MH^+ : 361.3. HPLC время удерж. 1,16 мин. Способ G.

Промежуточное соединение 991H: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат

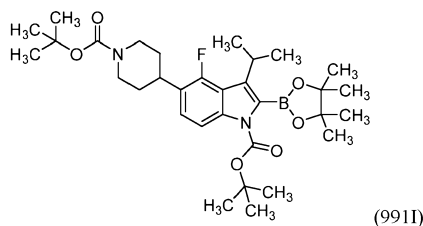


Трет-бутил-4-(4-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (370 мг, 1,026 ммоль) и ди-трет-бутидикарбонат (540 мкл, 2,258 ммоль) растворяли в THF (5132 мкл) в сосуде объемом 20 мл, содержащем магнитную мешалку с тефлоновым покрытием. Далее добавляли 4-диметиламинопиридин (12,54 мг, 0,103 ммоль). Сосуд закрывали и прозрачный, бледно-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию завершали. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси. Остаток поглощали в DCM (~ 2 мл) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 24 г, с элюированием этилацетатом и гексаном с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата в виде белой пены (4,57 г, 0,98 ммоль, 99% выход).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.85 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 7.2$ Гц, 1H), 3.29 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.14 (tt, $J=12.0, 3.5$ Гц, 1H), 2.87 (br t, $J=11.4$ Гц, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (d, $J=6.8$ Гц, 6H). LCMS MH^+ : 461.4. HPLC время удерж. 1,36 мин. Способ G.

Промежуточное соединение 991I: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-

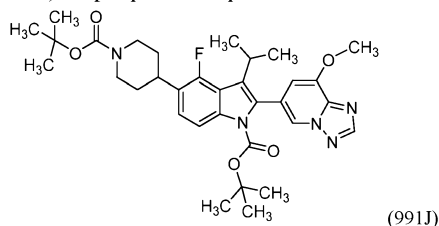
3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (456,7 мг, 0,992 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (324 мкл, 1,587 ммоль) растворяли в THF (7933 мкл) в сосуде объемом 20 мл, содержащем магнитную мешалку с тефлоновым покрытием. Сосуд охлаждали до -20°C (баня сухой лед/NMP) в атмосфере азота. По каплям в сосуд добавляли диизопропиламид лития (992 мкл, 1,983 ммоль) (при помощи шприца через крышку с диафрагмой) в течение ~ 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч, затем оставляли медленно нагреваться до 0°C . Большую часть исходного вещества ($\sim 75\%$) превращали в продукт. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до 10°C , затем гасили добавлением 1 М KHSO_4 (5 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (2×3 мл) и избыток растворителя выпаривали. Остаток поглощали в DCM (2 мл) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 24 г, с элюированием этилацетатом и гексаном с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (468,9 мг, 0,72 ммоль, 72,6% выход, 90% чистоты).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.61 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J=8.4, 7.1$ Гц, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.87 (brt, $J=11.9$ Гц, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.71 (brs, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 12H). LCMS MH^+ -56: 531.4. HPLC время удерж. 1,39 мин. Способ G.

Промежуточное соединение 991J: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-(8-этил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



Трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (100 мг, 0,170 ммоль) и 6-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (42,8 мг, 0,188 ммоль) взвешивали в сосуд объемом 1 драм с красным колпачком для сброса давления и содержащий магнитную мешалку с тефлоновым покрытием. В сосуд добавляли THF (852 мкл) и трифосфат калия (170 мкл, 0,511 ммоль) и реакционную смесь дегазировали барботированием азота через реакционную смесь в течение 3 мин. В сосуд добавляли предварительный катализатор 2-го поколения XPhos (4,02 мг, 5,11 мкмоль) и реакционную смесь помещали в атмосфере азота и перемешивали при 60°C всю ночь. Реакцию завершали. Водную фазу удаляли и избыток растворителя выпаривали из органической фазы. Полученный органический остаток поглощали в DCM (~ 3 мл) и очищали методом флеш-хроматографии на колонке с силикагелем, 12 г, с элюированием этилацетатом и гексаном с получением трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата в виде мутного бесцветного стекла (100,7 мг, 0,124 ммоль, 72,9% выход, 75% чистоты).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.6, 7.2$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.19 (tt, $J=12.0, 3.3$ Гц, 1H), 2.99 (dtd, $J=14.1, 7.0, 3.0$ Гц, 1H), 2.88 (br t, $J=11.2$ Гц, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.74 (br dd, $J=12.5, 3.8$ Гц, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, $J=2.0$ Гц, 15H). LCMS MH^+ : 608.6. HPLC время удерж. 1,22 мин.

Способ G.

Пример 991.

С трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-4-фтор-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (25 мг, 0,041 ммоль) снимали защитные группы Вос путем осуществления взаимодействия с 2:1 трифторуксусной кислотой/дихлорметаном (1,2 мл, 0,041 ммоль) в сосуде объемом 1 драм в течение 30 мин. Добавляли толуол ($\sim 0,15$ мл) и избыток растворителя затем выпаривали из реакционной смеси. Полученный остаток перемешивали с 2-хлор-N,N-диметилацетамидом (10,00 мг, 0,082 ммоль) и карбонатом калия (28,4 мг, 0,206 ммоль) в NMP (0,411 мл) при 22°C в течение 1,5 ч. Реакцию не завершали. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение

выходных. Реакцию завершали. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом (3 мл общего объема) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×1 мл). Избыток растворителя выпаривали из объединенных органических экстрактов. DMF (~ 1,5 мл) добавляли к полученному остатку. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 2-(4-(4-фтор-3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (8,5 мг, 0,017 ммоль, 42,1% выход).

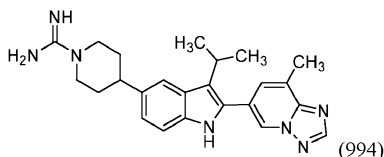
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.44 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (t, J=7.0 Гц, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.20 (br t, J=10.5 Гц, 3H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.73 (br s, 4H), 1.36 (br d, J=6.4 Гц, 6H). LCMS MH⁺: 493. HPLC время удерж. 1,30 мин. Способ QC-ACN-AA-XB.

Следующие примеры получали способом, подобным описанному в примере 991.

Таблица 26

№ прим.	Структура	LCMS MH ⁺	R _t (мин)	Метод HPLC
992		464.5	1.5	QC-ACN-AA-XB
993		522	1.7	QC-ACN-AA-XB

Пример 994. 4-(3-Изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбосимидамид



6-(3-Изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин (15,77 мг, 0,042 ммоль) перемешивали с 1Н-пиразол-1-карбосимидамидом (5,81 мг, 0,053 ммоль) и DIPEA (0,037 мл, 0,211 ммоль) в DMF (0,422 мл) при 75°C в течение 8 ч. DMF (1 мл) добавляли к реакционной смеси и реакционную смесь очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 минут, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили выпариванием в центрифуге с получением 4-(3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбосимидамида (8,4 мг, 0,019 ммоль, 45,0% выход). LCMS MH⁺: 416,2 HPLC время удерж. 1,23 мин. Способ QC-ACN-AA-XB.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 6H).

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Следующие иллюстративные биологические анализы проводили с соединениями по настоящему изобретению.

Анализ репортерного гена ингибирования TLR7/8/9

Клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9 человека, использовали для скрининга ингибиторов этих рецепторов с использованием индуцибельного репортерного гена SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем минимального промотора IFN- β , слитого с пятью связывающими сайтами NF- κ B и AP-1. Вкратце, клетки высевают в 384-

луночные планшеты Griner (15000 клеток на лунку для TLR7, 20000 для TLR8 и 25000 для TLR9), а затем обрабатывают исследуемыми соединениями в DMSO, чтобы получить диапазон концентрации конечной дозы от 0,05 нМ до 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной температуре клетки затем стимулируют лигандом TLR7 (gardiquimod в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют производство SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C и 5% CO₂ определяют содержание SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (Invivogen), среды для культивирования клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP согласно спецификациям производителя. Процент ингибирования определяют как % снижения сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных агонистом плюс только DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Таблица 27. Данные анализа репортерного гена TLR7/8/9

№ эксп.	IC ₅₀ TLR7 (нМ)	IC ₅₀ TLR8 (нМ)	IC ₅₀ TLR9 (нМ)	№ эксп.	IC ₅₀ TLR7 (нМ)	IC ₅₀ TLR8 (нМ)	IC ₅₀ TLR9 (нМ)
1	34,5	69	3177	503	-	143,5	50000
2	3,7	5,1	9015	504	12,4	7,1	47457
3	3,9	2,2	1912	505	4,4	2,5	3098
4	0,3	0,7	1589	506	4,0	28,4	6661
5	0,5	2,7	818	507	645,6	3125,0	25265
6	1,1	9,8	1193	508	51,0	14,0	48633
7	0,7	4,7	6636	509	59,8	5,9	2801
8	0,3	2,2	1172	510	1,4	4,6	15300
9	-	0,5	21167	511	5,2	6,2	5624
10	0,5	1,7	479	512	2,8	1,2	2568
11	0,3	2,4	5385	513	2,6	2,6	4138
12	0,8	1,9	3063	514	3,1	1,9	3749
13	1	2,5	4778	515	1,5	1,2	1675
14	2,4	1,5	23273	516	3,3	1,4	3510
15	1,4	1,4	5113	517	5,7	1,5	6413
16	1	1,6	6321	518	1,9	2,5	11591
17	1,9	0,5	2501	519	3,0	2,4	3723
18	1,5	1,5	15008	520	2,8	3,2	6885
19	1	0,9	4802	521	2,6	3,9	4828
20	2,1	0,8	2694	522	4,5	6,2	25614
21	0,7	7,6	-	523	2,5	3,6	3660
22	-	2	1845	524	1,4	4,3	6234
23	0,4	3,3	4811	525	8,3	4,3	13427
24	0,4	0,8	2865	526	4,4	1,8	2474
25	0,3	3	2425	527	4,4	1,5	569
26	0,9	6,8	11110	528	30,8	16,5	9591

037530

27	0,8	3,4	1767	529	33,7	17,0	10201
28	0,9	3,7	3052	530	10,5	7,0	653
29	0,3	1,8	1159	532	33,3	435,3	55
30	0,8	1,2	1534	533	8,0	281,1	1227
31	0,7	1,5	1998	534	27,4	677,0	7557
32	0,5	1,8	2399	535	29,9	209,0	1443
33	8,5	22,9	13118	536	8,4	15,9	3538
34	18,6	136,1	50000	537	2,2	3,3	6503
35	0,5	2,2	1426	538	0,5	12,5	1459
36	0,6	3,9	3545	539	1,2	15,1	3234
37	0,6	1,2	1907	540	0,4	1,5	1836
38	1,8	3,3	29477	541	0,3	1,8	1637
39	1,1	0,8	4245	542	2,3	56,7	50000
40	0,7	0,5	2462	543	1,7	11,0	1632
41	0,5	1,2	4334	544	1,8	6,5	5008
42	1,6	0,7	3114	545	1,5	4,9	1301
43	2,3	1,1	7816	546	71,6	85,3	7699
44	0,8	7	11301	547	42,4	135,0	6042
45	0,3	1,1	1757	548	5,5	30,0	4303
46	0,5	5,5	3032	549	1,5	20,7	-
47	4,8	45,5	10643	550	1,3	7,7	6413
48	2,1	83,7	9585	551	0,8	6,1	2317
49	14,2	56,8	50000	552	0,6	3,5	995
50	0,8	6,2	3409	553	5,3	29,0	3486
51	12,2	61,4	4680	554	1,8	10,9	6093
52	1,8	50,4	44293	555	0,3	2,1	2160
53	32,2	210,6	50000	556	0,4	5,5	3924
54	0,6	34,6	30085	557	0,4	6,5	2730
55	3,1	86,3	6521	558	3125,0	3125,0	16753
56	1,5	23,9	1602	559	634,2	288,6	483
57	4,7	7,4	3749	560	1308,6	149,4	1897
58	2,7	41,6	2939	561	1,5	5,8	1327

037530

59	4,3	65,9	3116	562	2,2	6,2	6348
60	1,2	42,5	40436	563	0,8	2,6	1133
61	1,6	78,8	42221	564	0,4	1,8	1234
62	0,7	4,5	644	565	0,4	1,2	549
63	1,8	46,5	37047	566	0,3	1,2	1469
64	1,4	61,6	-	567	0,4	3,0	2235
65	10,1	175,6	11138	568	0,7	1,8	1451
66	0,7	3,7	2659	569	0,4	1,3	1565
67	1,1	9,2	5849	570	0,4	0,7	535
68	1,4	29	42823	571	5,1	1,9	1238
69	2,1	13,1	3833	572	20,3	30,5	24538
70	82,4	558,7	50000	573	2,6	3,6	1571
71	1,1	10,7	2476	574	-	20,5	6570
72	0,4	7,5	1383	575	1,1	8,0	1859
73	0,9	6	1270	576	0,9	6,5	1914
74	2,9	3,3	6631	577	2,0	9,7	2237
75	1	3,9	7158	578	5,4	23,2	7859
76	0,8	3,7	2587	579	2,1	18,7	1799
77	0,6	2,5	1579	580	4,1	84,8	5087
78	0,7	5,8	7303	581	31,5	1,9	2472
79	1,4	3,5	6255	582	0,6	3,6	2556
80	1	6,1	2209	583	1,0	12,2	13615
81	0,8	7	29110	584	2,1	12,1	3296
82	0,5	4,7	1654	585	6,4	95,3	25590
83	0,9	4	1958	586	34,6	84,5	2111
84	0,6	3,8	974	587	4,4	7,9	7380
85	0,6	2,9	481	588	2,4	10,6	50000
86	1	2,5	2326	589	2,6	0,7	4122
87	1	5,7	36053	590	172,6	132,0	6275
88	1,2	3,7	2005	591	180,4	2,0	5677
89	0,9	6,1	1594	592	384,6	353,6	81
90	0,2	3,4	1388	593	0,7	16,1	1785

037530

91	1	1,3	2784	594	10,8	85,1	3928
92	1,2	3,3	6613	595	4,1	15,9	14361
93	1	5,6	2645	596	4,3	12,2	16277
94	0,3	5,7	3200	597	8,8	44,3	10928
95	0,4	18,9	1964	598	5,2	49,6	6302
96	0,6	19,7	1281	599	2,9	10,9	1738
97	3,5	5,2	1549	600	6,5	14,1	2652
98	0,8	2,0	1756	601	28,7	147,9	50000
99	29,3	33,5	4652	602	2,8	41,8	-
100	8,6	169,4	1721	603	2,1	50,0	42404
101	10,9	16,8	11330	604	4,5	132,1	37270
102	116,8	3125,0	13829	605	0,8	25,8	40711
103	5,3	174,1	2192	606	0,7	36,1	43596
104	7,0	10,0	1722	607	0,9	42,6	44356
105	0,8	27,1	813	608	1,8	55,6	50000
106	126,2	3125,0	12485	609	69,6	243,3	50000
107	2,1	5,3	2330	610	1,7	13,7	5711
108	79,7	29,0	4236	611	3,2	6,1	3382
109	153,0	699,9	427	612	5,6	174,9	2353
110	1,5	4,5	1516	613	48,8	3125,0	50000
111	1,0		1129	614	56,3	3125,0	47110
112	1,1	16,6	1974	615	12,8	470,8	1595
118	0,8	3,3	2382	616	12,5	607,4	901
119	0,2	0,6	2487	617	32,7	3125,0	50000
120	3,4	47,5	2015	618	9,1	634,9	2547
121	20,1	15,5	519	619	19,3	310,2	50000
122	9,6	89,5	663	620	0,7	1,3	58
123	28,9	32,0	2091	621	16,3	258,0	6809
124	4,6	33,7	5036	622	1,3	21,6	1590
125	5,0	67,2	1695	623	2,7	9,1	1106
126	18,7	312,9	605	624	1,6	12,1	1490
127	81,5	21,6	1339	625	0,9	11,2	554

037530

128	0,4	12,1	2648	626	0,5	6,7	3181
131	109,2	16,6	1605	627	0,4	11,3	5872
132	2,6	8,2	844	628	-	231,9	50000
133	1,1	9,5	1436	629	0,7	7,4	3171
134	1,0	10,3	1076	630	1,1	8,7	1988
135	3,2	30,0	291	631	3,5	66,9	45473
136	42,1	189,3	2708	632	2,4	56,5	37917
138	0,3	19,6	760	633	568,1	3125,0	50000
140	0,7	7,2	2512	634	8,7	31,5	35483
141	0,9	13,2	1331	635	3,1	17,0	1515
142	58,4	1543,0	343	636	2,4	16,3	2448
143	5,7	-	424	637	34,0	1077,5	42907
144	2,0	7,8	779	638	5,8	152,6	3221
145	9,9	92,0	2127	639	5,0	140,1	3028
146	27,1	178,6	1487	640	1838,5	3125,0	3723
147	92,1	730,8	19901	641	0,3	14,9	1067
148	12,8	4,2	602	642	0,2	14,0	2517
149	47,3	709,4	214	643	0,6	197,5	22162
150	142,1	338,2	692	644	4,8	34,7	5784
151	0,3	5,0	1567	645	2,8	240,1	50000
152	0,8	3,7	1148	646	5,7	538,0	50000
153	6,4	144,5	3429	647	1,3	202,1	50000
154	10,4	35,4	1064	648	14,7	1700,8	50000
155	599,7	191,0	862	649	1,6	10,1	7355
156	2,8	17,2	2267	650	16,3	931,3	50000
157	0,8	3,0	1149	651	3,2	260,9	12737
158	0,7	2,9	1927	652	1,5	157,2	36400
159	7,0	63,2	8794	653	24,0	3125,0	50000
160	0,7	5,4	4991	654	7,9	603,3	50000
161	1,8	13,4	1402	655	1,4	115,5	9585
162	3,2	45,3	1711	656	131,7	2533,8	707
163	86,4	73,6	4947	657	416,4	3125,0	50000

037530

164	9,0	15,0	3664	658	385,2	3125,0	50000
165	2,1	7,4	1816	659	809,7	3125,0	3750
166	2,7	17,8	3220	660	1717,8	268,1	1001
167	0,8	4,3	2471	661	868,3	85,9	544
168	0,4	1,9	3414	662	1,0	14,0	1349
169	1,2	12,5	7752	663	1,6	43,5	50000
170	1,2	4,4	8087	664	2,2	56,9	5998
171	1,3	3,7	11528	665	4,1	77,9	11847
172	0,4	4,1	5243	666	5,8	55,4	12108
173	2,3	14,6	2860	667	3,0	8,6	4501
174	0,5	2,1	3681	668	1,2	36,9	34156
175	0,8	5,8	23314	669	311,0	3125,0	50000
176	0,5	1,9	1708	670	8,3	59,6	50000
177	1,0	2,3	10674	671	2,1	30,3	18365
178	0,8	3,5	1802	672	1,0	8,4	2519
179	1,3	3,9	2038	673	1,9	29,2	42411
180	33,6	5,9	12825	674	1,2	14,4	663
181	1,9	2,6	1770	675	0,8	14,5	3586
182	12,6	0,8	4939	676	7,8	64,6	1693
183	8,4	2,0	5208	677	1,9	43,8	33978
184	3,3	2,0	5470	678	3,0	39,3	42260
185	7,7	3,3	6266	679	0,4	5,2	1181
186	5,2	8,3	14248	680	2,7	25,9	956
187	12,0	3,0	14559	681	5,5	47,7	1195
188	6,5	1,9	17971	682	1261,1	8,2	778
189	6,5	1,7	2760	683	-	1,7	124
190	2,3	11,0	12310	684	57,2	338,4	1468
191	14,8	6,8	6359	685	12,4	590,1	50000
192	8,7	3,3	9593	686	0,6	13,9	2172
193	5,7	44,0	4975	687	1,0	15,1	1738
194	5,0	22,3	15692	688	-	18,6	4136
195	1,6	35,9	3957	689	0,5	3,3	2779

037530

196	1,3	25,1	8048	690	9,4	4,9	901
197	2,9	79,6	15694	691	50,6	6,2	408
198	2,7	9,8	4107	692	10,8	81,2	2415
199	1,8	12,8	8321	693	6,6	46,7	893
200	8,0	17,1	34036	694	5,8	70,3	1288
201	1,8	9,6	1952	695	6,2	23,5	1082
202	1,4	16,7	15339	696	0,2	13,4	1547
203	2,3	6,9	6028	697	0,2	9,3	1093
204	0,7	0,7	2020	698	2,6	41,4	1434
205	0,6	0,9	2764	699	1,1	18,1	1215
206	0,9	1,5	5737	700	1,8	25,6	1844
207	10,8	8,8	4618	701	2,4	8,0	2048
208	14,2	4,0	5041	702	2,9	9,9	658
209	3,9	5,9	8219	703	2,9	10,7	4601
210	3,4	6,2	4283	704	1,1	5,6	2013
211	14,8	211,6	14365	705	6,6	217,7	32501
212	10,6	347,6	2855	706	2,3	30,3	473
213	5,0	103,3	7241	707	5,2	156,8	27366
214	5,2	111,2	16506	708	6,0	55,2	2110
215	15,5	142,8	7579	709	6,3	357,5	8846
216	3,2	243,5	19247	710	16,2	290,8	16893
217	8,2	238,7	8148	711	3,6	35,1	989
218	5,2	103,9	11257	712	1,6	49,1	3058
219	34,0	18,3	10959	713	24,4	177,5	6626
220	0,7	3,2	672	714	0,8	3,7	2537
221	0,4	1,3	5315	715	0,2	3,6	3257
222	1,0	6,2	18169	716	0,6	117,2	43816
223	0,8	12,0	1074	717	5,5	46,3	46627
224	1,5	9,5	6973	718	3,4	36,7	44471
225	9,9	249,7	12206	719	0,5	3,1	616
226	8,9	8,9	18002	720	5,2	35,4	5037
227	11,6	20,8	5074	721	3,9	9,9	190

037530

228	78,3	962,0	38220	722	3,3	17,5	2973
229	2,0	43,5	1047	723	2,9	21,0	7713
230	68,1	51,4	7285	724	1,4	4,4	782
231	2,4	6,0	6641	725	11,6	55,4	50000
232	2,3	7,0	1099	726	10,7	35,8	50000
233	1,0	1,5	15605	727	1,7	9,8	4497
234	0,6	6,2	7219	728	3,0	15,4	3903
235	1,7	10,4	3087	729	2,2	5,4	462
236	19,6	9,1	1180	730	27,4	152,8	13740
237	10,8	588,3	5935	731	1,7	8,6	3025
238	8,9	347,5	2625	732	2,3	7,6	3127
239	22,5	96,7	-	733	10,1	78,2	23792
240	6,6	22,9	6003	734	1,4	6,6	2862
241	18,9	4,9	2988	735	1,2	7,7	1963
242	2,9	5,6	3600	736	1,2	5,9	812
243	2,8	33,5	44062	737	1,1	5,9	4342
244	1,0	10,0	6270	738	0,4	5,5	4312
245	1,2	10,5	2648	739	2,0	11,2	15195
246	0,2	2,3	2259	740	1,0	4,7	2044
247	7,4	48,5	4394	741	12,2	93,6	50000
248	4,2	65,7	4582	742	1,0	9,2	5878
249	11,5	20,1	1823	743	0,9	5,1	2418
250	0,7	8,6	3422	744	3,7	13,4	1387
251	0,5	7,8	6316	745	0,7	5,1	1440
252	0,5	2,0	2551	746	4,5	12,9	4678
253	0,2	13,6	1001	747	3,5	20,0	6211
254	0,6	6,1	16008	748	1,8	14,3	3623
255	95,0	1125,6	3771	749	0,8	3,5	1354
256	178,6	1881,8	2121	750	1,3	5,4	1632
257	1703,8	435,7	995	751	2,7	11,6	2560
258	1235,5	404,7	5885	752	33,7	144,7	50000
259	12,2	137,1	1355	753	0,9	4,3	1923

037530

260	0,4	13,9	2603	754	1,4	9,5	3789
261	2,1	28,3	8114	755	2,1	7,8	1019
262	0,6	5,3	1895	756	0,9	2,7	1275
263	1,1	2,8	5301	757	1,8	5,9	782
264	0,5	2,3	3949	758	1,0	8,1	2893
265	0,7	9,3	7028	759	0,7	12,5	3997
266	560,4	448,9	7984	760	1,2	8,0	2950
267	102,9	30,8	7300	761	8,9	71,5	50000
268	2,8	15,7	1894	762	0,9	8,1	5102
269	4,2	37,1	12314	763	2,5	8,1	4756
270	5,2	4,6	1573	764	1,4	10,9	4042
271	0,6	12,8	1346	765	0,9	3,4	1182
272	0,6	11,7	2416	766	1,3	11,4	4842
273	2,1	4,7	973	767	0,2	2,7	2496
274	1,1	19,0	3731	768	2,3	12,5	6751
275	3,1	25,5	10188	769	1,0	7,3	1769
276	5,4	52,0	1824	770	0,7	7,4	1794
277	10,4	61,2	2442	771	1,5	12,3	2281
278	100,6	70,6	2134	772	1,7	30,2	4855
279	61,7	58,7	3164	773	1,0	11,9	3304
280	0,6	12,4	4300	774	0,5	5,9	1009
281	0,7	15,0	6153	775	0,7	5,6	1735
282	1,7	5,9	10082	776	0,4	5,8	1398
283	4,9	6,3	2430	777	0,4	22,6	4974
284	3,3	8,0	1900	778	0,3	17,0	2934
285	1,5	15,1	6012	779	1,1	64,8	7100
286	0,5	0,8	3147	780	0,4	8,0	6227
287	1,0	0,5	3056	781	-	4,3	368
288	0,6	1,4	14105	782	1,6	6,2	5308
289	1,0	25,9	6126	783	0,5	4,1	3026
290	1,8	35,6	6254	784	2,3	6,3	6602
291	8,2	2,1	1568	785	1,0	5,8	-

037530

292	18,3	1,4	1303	786	2,0	8,9	5342
293	0,5	15,8	5709	787	0,8	4,1	3246
294	0,8	21,1	19539	788	2,6	7,5	4575
295	1,9	45,6	2449	789	4,2	15,5	4153
296	3,1	47,4	10442	790	1,8	6,7	5742
297	5,0	26,3	2153	791	1,7	9,7	5028
298	10,8	45,7	625	792	1,3	6,4	3377
299	26,3	139,7	3432	793	1,5	5,9	4963
300	29,0	113,1	2658	794	2,9	13,9	5588
301	54,5	252,5	6442	795	2,2	8,6	3548
302	4,3	6,1	2971	796	1,7	7,2	5141
303	1,6	7,0	17114	797	1,4	5,4	4075
304	0,9	3,3	4541	798	2,1	7,9	3146
305	2,7	1,8	7034	799	8,3	18,1	6791
306	1,2	2,7	16966	800	8,5	37,4	16645
307	48,2	103,0	5320	801	1,8	10,5	2874
308	40,0	2,1	1533	802	3,3	5,8	5686
309	43,1	2,0	709	803	7,6	10,0	41531
310	181,4	307,2	112	804	5,1	5,2	5283
311	90,5	352,3	155	805	2,4	6,3	2830
312	5,7	55,6	4305	806	1,6	4,3	22288
313	5,4	80,6	3132	807	11,5	7,1	16216
314	11,9	18,3	1640	808	8,5	5,8	5987
315	268,6	557,9	1931	809	17,3	10,3	6047
316	318,9	491,7	3692	810	6,6	4,3	3609
317	19,8	71,8	8575	811	1,1	13,8	4068
318	6,8	25,5	2227	812	1,3	14,4	3769
319	0,2	7,9	10520	813	7,8	14,5	5006
320	0,3	14,2	3024	814	1,7	19,8	5168
321	0,7	4,6	6178	815	9,2	46,0	7886
322	2,0	7,7	2086	816	4,8	38,1	20361
323	2,6	35,3	5189	817	5,3	55,5	5416

037530

324	1,6	2,9	1001	818	4,7	18,0	3734
325	1,4	12,4	1114	819	6,3	39,7	8031
326	1,2	6,7	2187	820	3,8	23,5	6111
327	0,9	4,1	1453	821	8,2	61,0	22760
328	4,3	4,3	1901	822	9,8	44,2	4011
329	3,2	18,5	1051	823	6,7	26,9	3040
330	1,0	14,4	1121	824	16,3	76,4	16936
331	2,5	6,4	5294	825	11,5	34,3	5468
332	3,6	4,1	3165	826	13,4	30,3	6312
333	3,3	5,3	3183	827	15,5	23,7	7064
334	2,9	1,9	2092	828	16,3	73,1	12747
335	1,1	6,3	1501	829	4,8	32,1	1999
336	4,9	4,7	2835	830	6,7	37,8	9523
337	2,0	5,2	2106	831	9,5	68,3	23615
338	1,6	5,8	8874	832	11,3	61,7	50000
339	4,1	5,6	14877	833	13,0	43,9	10940
340	1,5	6,5	5866	834	20,0	91,8	17529
341	1,9	4,2	2860	835	9,9	33,3	3968
342	3,7	3,0	1785	836	10,6	33,4	3228
343	3,6	19,0	330	837	10,4	35,7	5202
344	1,5	13,4	5474	838	622,3	2352,4	28501
345	5,1	37,6	1412	839	6,0	21,0	5577
346	4,2	66,6	4614	840	17,0	82,8	50000
347	1511,5	2255,2	8618	841	16,9	112,1	31037
348	5,5	-	1145	842	58,2	342,0	50000
349	1,5	3,9	1787	843	1,3	1,7	3654
350	5,6	12,5	4809	844	6,0	9,0	23608
351	39,9	18,4	5322	845	1,4	1,1	9868
352	29,5	56,5	11409	846	1,1	1,3	14078
353	38,5	44,2	24690	847	1,6	1,1	4430
354	18,2	12,5	2258	848	0,7	2,1	4492
355	8,3	107,0	6231	849	0,9	1,4	5017

037530

358	13,6	29,7	6035	850	5,8	206,0	5624
359	6,8	8,9	1819	851	1,0	14,3	-
360	3,5	22,3	3619	852	3,5	34,6	10807
361	14,4	9,9	9225	853	0,5	3,2	2064
362	325,0	149,2	15799	854	0,4	4,9	13602
363	19,4	10,1	822	855	2,4	7,6	7042
364	9,2	7,0	1523	856	2,0	16,5	8337
365	5,6	10,6	3587	857	1,3	13,3	16943
366	29,0	8,7	1917	858	0,8	2,4	3330
367	16,3	3,8	4404	859	0,7	6,8	3367
368	57,0	19,1	2067	860	1,7	24,5	35290
369	19,2	4,7	1839	861	0,8	6,0	13098
370	23,4	15,8	2260	862	0,3	2,9	1324
371	17,0	6,1	1927	863	0,4	2,0	182
372	37,1	21,1	3472	864	0,4	3,5	3008
373	21,4	6,5	2329	865	0,2	3,4	4108
374	32,2	17,2	10078	866	1,1	2,8	312
375	11,6	10,3	2104	867	1,1	4,6	1371
376	9,5	5,2	1996	868	0,5	5,6	2088
377	9,0	3,0	-	869	2,0	11,8	2042
378	11,1	8,6	5732	870	0,5	4,7	3106
379	2,7	1,2	990	871	0,7	6,9	2472
380	6,7	12,1	1195	872	0,5	7,2	2838
381	7,8	2,4	764	873	0,8	8,6	3913
382	19,9	3,8	1894	874	1,7	10,9	766
383	79,8	59,6	18177	875	0,4	6,5	2240
384	5,9	7,0	2266	876	4,5	3,9	10992
385	7,8	62,9	31598	877	5,3	1,9	16225
386	0,9	9,3	5157	878	1,8	2,0	5697
387	1,4	6,1	3362	879	2,2	4,9	5146
388	1,6	7,1	6145	880	2,0	1,3	6187
389	2,8	2,1	7128	881	2,9	5,0	6005

037530

390	33,2	151,4	50000	882	4,7	31,3	37052
391	0,2	0,9	1904	883	2,7	21,3	12076
392	1,7	6,0	50000	884	12,1	71,7	50000
393	2,7	1,5	1484	885	20,7	18,5	15041
394	1,2	2,7	1379	886	3,4	11,6	467
395	2,3	10,4	44660	887	2,5	11,6	1836
396	2,6	8,9	5113	888	1,0	4,8	1776
397	0,6	2,9	2183	889	2,0	7,6	421
398	6,3	41,9	12558	890	4,9	24,0	4315
399	1,1	3,8	857	891	0,2	5,2	534
400	2,5	13,5	2003	892	1,6	7,5	1379
401	5,9	98,5	21445	893	1,3	5,0	1100
402	2,5	8,6	6271	894	2,3	1,8	3303
403	5,5	12,9	1662	895	1,1	3,3	1000
404	1,3	7,2	50000	896	2,4	9,4	2732
405	2,1	1,9	2379	897	1,2	2,2	2357
406	0,6	1,8	747	898	2,2	12,0	3608
407	1,5	1,9	2290	899	3,8	21,2	2298
408	2,0	4,9	9828	900	4,1	19,7	16642
409	0,5	1,1	658	901	2,5	8,7	1286
410	1,5	1,0	1150	902	1,4	7,0	707
411	1,7	7,8	45491	903	1,6	6,4	724
412	0,5	1,8	2865	904	1,1	4,9	1239
413	1,2	33,5	632	905	1,1	4,4	567
414	1,4	4,9	3627	906	6,2	22,8	8854
415	2,7	4,9	2503	907	1,1	3,9	1053
416	5,4	16,4	22305	908	3,8	17,8	2192
417	10,1	46,9	26022	909	1,4	4,0	460
418	5,4	11,8	7590	910	1,6	7,2	789
419	1,1	2,6	279	911	1,0	5,6	1386
420	1,0	1,5	725	912	3,2	7,4	439
421	2,2	5,2	3405	913	9,2	40,7	50000

037530

422	0,6	3,3	7855	914	0,9	4,2	1410
423	0,9	3,3	8387	915	1,1	4,5	1361
424	1,0	4,3	3152	916	1,6	5,5	1958
425	3,7	5,1	1149	917	1,1	4,3	1539
426	9,8	877,3	50000	918	1,9	11,2	3508
427	1,6	5,9	3650	919	3,8	21,0	3197
428	1,3	9,1	9034	920	3,9	15,2	1524
429	1,6	5,3	2074	921	1,4	10,0	2943
430	0,7	3,1	3572	922	3,0	12,4	3234
431	2,6	9,0	5462	923	1,6	6,6	652
432	0,1	1,8	1552	924	3,0	11,9	1986
433	6,3	6,6	32563	925	1,0	7,9	2357
434	1,4	3,7	5273	926	5,3	35,2	2859
435	7,7	11,8	24316	927	0,9	6,0	3676
436	3,0	3,3	6254	928	1,3	10,6	12118
437	0,8	0,7	1186	929	0,8	3,1	1289
438	2,7	5,7	2205	930	1,1	3,7	2277
439	7,7	17,3	23290	931	1,0	3,9	1317
440	3,4	5,7	24466	932	1,7	10,7	2686
441	8,5	10,0	41305	933	1,5	3,9	1814
442	9,1	3,9	2823	934	0,5	1,3	1715
443	19,7	3,4	5143	935	0,4	3,9	875
444	42,1	5,4	16934	936	6,2	13,8	1601
445	13,6	1,6	3324	937	1,4	3,1	1532
446	41,5	6,3	43852	938	1,2	5,6	1698
447	55,8	10,8	50000	939	2,1	7,0	1962
448	7,8	0,5	2338	940	0,7	2,6	1912
449	13,6	4,4	7125	941	0,4	1,5	1520
450	15,8	2,0	11508	942	2,5	14,7	7172
451	14,5	2,5	5148	943	1,0	6,2	9610
452	11,0	2,8	996	944	2,0	17,2	7735
453	20,9	3,4	18886	945	1,3	6,9	1954

037530

454	38,9	3,1	10042	946	9,5	38,9	30228
455	7,3	1,4	2198	947	2,6	12,4	2448
456	98,6	27,6	15101	948	24,3	125,9	18223
457	16,4	1,6	6631	949	18,6	128,9	18701
458	7,8	8,1	30283	950	2,3	40,7	5688
459	14,4	6,4	13406	951	0,9	10,1	3767
460	7,3	6,0	50000	952	3,4	35,9	27912
461	4,3	1,1	-	953	2,3	13,4	5808
462	3,0	2,2	-	954	1,2	4,0	2148
463	41,4	3,6	6221	955	1,8	10,0	13172
464	3,1	3,8	13473	956	1,3	8,5	1629
465	18,5	1,8	4038	957	1,1	21,0	50000
466	21,7	3,1	8713	958	1,3	9,4	4557
467	14,1	2,2	4589	959	69,8	186,9	24350
468	3,7	11,4	2776	960	2,5	12,3	5034
469	4,5	37,1	10275	961	16,3	37,7	5021
470	8,2	10,0	3881	962	6,0	12,7	2523
471	8,5	14,7	5311	963	4,2	30,9	50000
472	5,3	2,6	2659	964	3,7	7,7	1522
473	6,0	16,9	25227	965	1,6	11,5	5622
474	-	13,6	2095	966	14,8	31,8	3080
475	0,5	1,8	4172	967	0,8	5,8	3780
476	0,4	0,8	1355	968	12,1	24,4	3588
477	6,1	49,1	50000	969	0,7	2,4	542
478	1,7	0,7	2435	970	11,4	28,9	3387
479	2,9	3,7	3906	971	20,9	22,3	2635
480	0,6	1,0	4213	972	3,9	15,5	2311
481	0,7	0,8	2203	973	32,8	134,2	50000
482	2,1	11,8	4192	974	2,6	4,9	2241
483	5,2	1,6	28163	975	2,9	5,2	2223
484	6,5	6,3	50000	976	1,5	6,8	6155
485	0,8	1,4	3415	977	1,0	1,6	604

486	1,3	1,0	3158	978	2,0	3,4	3040
487	7,1	11,2	17398	979	8,1	12,4	11509
488	3,6	2,1	4172	980	1,9	3,6	868
489	-	2,7	4570	981	16,9	249,7	7530
490	10,3	156,9	9234	982	1,4	-	3106
491	11,5	49,9	2983	983	69,2	258,9	6108
492	5,6	173,4	16217	984	0,9	8,4	4750
493	7,1	76,4	3973	985	2,4	59,6	4832
494	5,5	82,8	6106	986	50,5	335,8	1256
495	14,4	186,5	10106	987	196,7	384,6	160
496	6,4	104,3	8003	988	1835,0	3125,0	413
497	2,2	97,2	4370	989	74,2	302,1	50000
498	6,5	154,2	9516	990	1,9	12,1	2592
499	55,0	31,2	50000	991	0,5	1,8	5591
500	0,7	6,8	1348	992	2,2	1,7	1461
501	1,5	11,4	8063	993	2,0	5,4	6521
502	11,9	47,9	3449	994	9,1	85,4	13067

Данные по ингибированию

Мышиная модель PD TLR7 in vivo:

Для экспериментов использовали взрослых самцов мышей C57BL/6. Мышей (от 7 до 10 на группу) рандомизировали в разные группы лечения по массе тела. Мышам из соответствующих групп лечения вводили перорально наполнитель или исследуемое соединение. Через тридцать минут после перорального введения наполнителя или исследуемого соединения мышам интраперитонеально инъецировали gardiquimod для модели PD TLR7. Через девяносто минут после введения gardiquimod у мышей брали кровь под анестезией изофлураном, а содержание IL1 и IFN α 1 в плазме оценивали с использованием коммерчески доступного набора ELISA (BD Biosciences, PBL Life Sciences). В конце эксперимента средние данные по цитокинам отображали на графике, а однофакторный дисперсионный анализ с критерием Дуннетта проводили для расчета достоверности группы, получавшей исследуемое соединение, против контрольной группы, получавшей наполнитель. Процент ингибирования индукции цитокинов рассчитывали для группы, получавшей исследуемое соединение, против контрольной группы, получавшей наполнитель. Данные из нескольких исследований с различными исследуемыми соединениями показаны в табл. 28.

Таблица 28. Процент ингибирования IL-6 и IFN-альфа в мышинной модели PD TLR7

№ эксп.	Доза (мг/кг)	% ингибирования IL6	% ингибирования IFN-альфа
6	0,0000375	10	9
	0,0001875	30	31
	0,00075	56	55
	0,003	64	66
	0,015	86	96
15	0,000625	18	11
	0,0025	49	27
	0,01	65	62
	0,04	84	88
	0,16	91	99
18	0,00055	9	7
	0,0022	22	10
	0,0088	50	44
	0,0352	60	66
	0,1408	80	99
25	0,00096	22	2
	0,00385	39	44
	0,01540	62	62
	0,06160	89	98
	0,24640	95	100
26	0,000655	20	1
	0,003276	40	33
	0,01638	56	68
	0,0819	91	99
	0,4095	98	100

Модель NZB/W системной красной волчанки (SLE):

Самок мышей NZB/W подвергали скринингу и рандомизировали на основе титров антител к dsDNA и NGAL (ассоциированный желатиназой нейтрофилов липокалин) мочи.

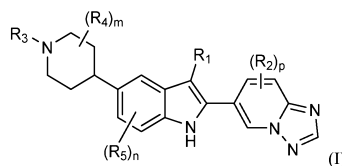
Мыши получали перорально один раз в день в течение 24 недель наполнитель или исследуемое соединение. Влияние исследуемого соединения на тяжесть заболевания оценивали путем измерения конечных точек, включающих в себя протеинурию, NGAL мочи, TIMP1 мочи, азот мочевины крови (BUN), титр антител к dsDNA, титр антител к smRNP и содержание IL10 и IL12p40 в плазме. В случае BUN абсолютное увеличение измеряли путем вычитания значений BUN, оцененных до начала лечения, от значений BUN, оцененных после завершения лечения. В конце эксперимента всех мышей подвергали эвтаназии асфиксией CO₂, а образцы почек подвергали гистологическому исследованию. Чтобы рассчитать достоверность группы, получавшей исследуемое соединение, против контрольной группы, получавшей наполнитель, выполняли однофакторный дисперсионный анализ с критерием Дуннетта. Процентное снижение тяжести заболевания рассчитывали для каждого параметра для группы, получавшей исследуемое соединение, против контрольной группы, получавшей наполнитель. Совокупный показатель заболевания и процентное снижение совокупного показателя заболевания рассчитывали с учетом среднего ингибирования в протеинурии, NGAL мочи, титре антител к dsDNA и титре антител к smRNP, чтобы отразить влияние на общую тяжесть прогрессирования заболевания. Данные нескольких исследований с различными исследуемыми соединениями показаны в табл. 30.

Таблица 30. Ингибирование развития заболевания посредством ингибиторов TLR7/8 в модели NZB/W волчанки

№ эксп.	Доза (мг/кг)	% ингибирования								
		Протеинурия	NGAL мочи	TIMP1 мочи	BUN	Титр антител к SmRNP	Титр антител к dsDNA	IL-12p40	IL-10	Совокупный показатель
15	0,06	96	79	66	100	28	20	68	98	56
	0,25	96	84	73	100	48	34	78	93	66
	0,75	98	86	72	100	51	45	81	93	70
	2,5	97	93	80	100	55	55	83	97	369
18	0,1	98	78	94	100	40	23	75	100	66
	0,5	98	93	94	100	52	33	88	98	69
	1,5	99	93	95	100	61	43	87	100	74
	5	98	93	92	100	66	57	89	100	79
25	0,5	99	77	71	97	41	4	91	97	65
	3	99	80	73	100	51	51	93	98	70
	9	99	83	81	98	65	54	92	100	75
	30	98	84	82	100	68	62	93	97	78

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его соль, где

R₁ представляет собой -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ или -CH₂CHF₂;

каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCHF₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃, -NH₂, -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CF₃), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NHCH₂(фенил), -NHS(O)₂(циклопропил), циклопропил, морфолинил, диоксотиморфолинил или метилпиперазинил;

R₃ представляет собой H, C₁₋₅ алкил, C₂₋₃ фторалкил, C₁₋₃ цианоалкил, C₂₋₅ гидроксилалкил,



$-\text{CH}_2$ (диоксотетрагидротиопиранил), $-\text{CH}_2$ (имидазолил), $-\text{CH}_2$ (изоксазолил),
 $-\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{CH}_2$ (оксадиазолил), $-\text{CH}_2$ (оксазолил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил),
 $-\text{CH}_2$ (фенил), $-\text{CH}_2$ (пиразинил), $-\text{CH}_2$ (пиразолил), $-\text{CH}_2$ (пиридазинил),
 $-\text{CH}_2$ (пиримидинил), $-\text{CH}_2$ (тетразолил), $-\text{CH}_2$ (гиадиазолил), $-\text{CH}_2$ (тиазолил),
 $-\text{CH}_2$ (триазололил), $-\text{CH}_2$ (триазолил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиразолил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиридазинил),
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ (пиримидинил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (диоксоизотиазолидинил), $-\text{CH}(\text{CN})$ (оксетанил),
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (морфолинил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (морфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиадиазинанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиазолидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиоморфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксотиоморфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперазинонил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперазинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пирролидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (циклопропил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (тетрагидрофуранил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (тетрагидропиранил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ (циклопентил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пиразолил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)$ (оксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклобутил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (оксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (тетрагидропиранил),
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (морфолинил) или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (фенил);

каждый R_4 независимо представляет собой F, -OH, C_{1-2} алкил или -OCH₃ или два R_4 , присоединенные к тому же атому углерода, образуют =O; или где, если m представляет собой по меньшей мере 2, два R_4 , каждый присоединенный к отличному атому углерода, смежному с атомом азота в пиперидинильном кольце, могут образовывать мостик -CH₂CH₂-;

каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, -CN, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или -OCH₃;

m представляет собой 0, 1, 2, 3;

n представляет собой 0 и

r представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его соль, где

R_1 представляет собой -CH(CH₃)₂;

каждый R_2 независимо представляет собой -CH₃, -OCH₃ или -CH₂OCH₃;

R_3 представляет собой H, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклобутил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (циклопропил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (метилоксетанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$ (циклопропил), оксетанил,
тетрагидропиранил, диоксотетрагидротиопиранил, $-\text{CH}_2$ (оксазолил), $-\text{CH}_2$ (пиразолил), $-\text{CH}_2$ (тетразолил),
 $-\text{CH}_2$ (триазолил), $-\text{CH}_2$ (метилтриазолил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиадиазинанил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (диоксидотиоморфолинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (морфолинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (метоксизтилпиперазинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пиперидинил),
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (гидроксипиперидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (пирролидинил), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (гидроксипирролидинил),
 $-\text{C}(\text{O})$ (азетидинил), $-\text{C}(\text{O})$ (метилциклопропил), $-\text{C}(\text{O})$ (метилоксетанил) или $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (морфолинил);

m представляет собой 0;

n представляет собой 0 и

r представляет собой 0, 1 или 2.

3. Соединение по п.1 или его соль, где R_3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил.

4. Соединение по п.1 или его соль, где

R_1 представляет собой -CH(CH₃)₂;

каждый R_2 независимо выбран из -CH₃ или -OCH₃;

R_3 представляет собой H, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂ или -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

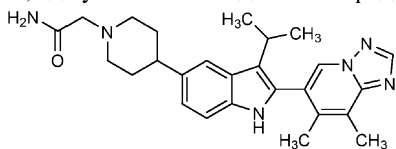
m представляет собой 0;

n представляет собой 0 и

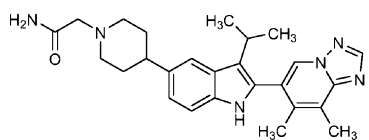
r представляет собой 1 или 2.

5. Соединение по п.1 или его соль, где
 R_1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
каждый R_2 независимо выбран из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;
 R_3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
 m представляет собой 0;
 n представляет собой 0 и
 r представляет собой 1 или 2.

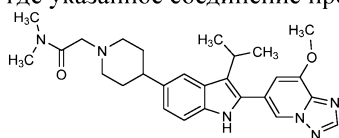
6. Соединение по п.1 или его соль, где указанное соединение представляет собой



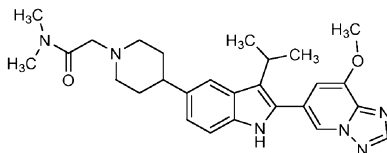
7. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



8. Соединение по п.1 или его соль, где указанное соединение представляет собой



9. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



10. Фармацевтическая композиция для терапии при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в терапии при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

12. Применение по п.11, где указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

