РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 638 537**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2015104644, 10.07.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.07.2013

Дата регистрации:
14.12.2017

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
12.07.2012 EP 12176079.7;
12.03.2013 EP 13158756.0

(43) Дата публикации заявки: **27.08.2016** Бюл. № **24**

(45) Опубликовано: **14.12.2017** Бюл. № **35**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **12.02.2015**

(86) Заявка PCT:
EP 2013/064603 (10.07.2013)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/009425 (16.01.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
КАПАЛЬДИ Кармелида (IT),
ХИЛД Роберт Эндрю (IT),
РЭЙ Николас Чарльз (IT),
САТТОН Джонатан Марк (IT)

(73) Патентообладатель(и):
КЬЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EA 201000702 A1, 30.12.2010. WO 2011039528 A1, 07.04.2011. RU 2004114277 A, 10.01.2006.**

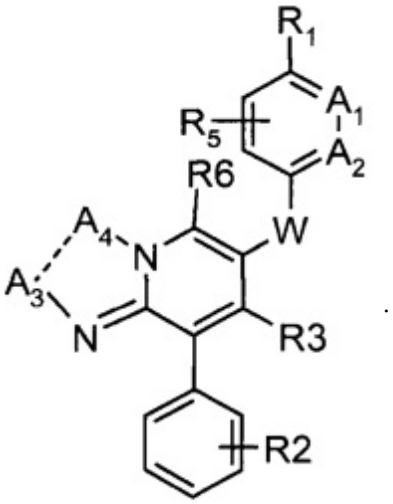
(54) ИНГИБИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

RU 2638537 C2

RU 2638537 C2



(I)

В формуле (I) R_1 представляет собой -CN; R_2 выбран из (C_1-C_4)галогеналкила, (C_1-C_4)галогеналкокси; W представляет собой (i) 5-членное гетероарильное кольцо, где два или три кольцевых атома представляют собой гетероатом N, необязательно замещенное одной группой, выбранной из (C_1-C_4)алкила, группы -NHR_{18}, группы -$COOR_{28}$; или (iii) фенильную группу; R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23}; R_5 представляет собой водород; R_6 представляет собой водород; A_1 представляет собой группу -CR_7=; A_2 представляет собой группу =CR_8- или группу =N-; A_3--A_4 представляет собой группу, выбранную из группы -CR_4=N-, группы -CR_4=CR_9- и группы -NR_{17}-CO-; R_4 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, -$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -$NHCOO$-R_{13}, -$NHCONR_{27}$-R_{14}, (C_1-C_4)алкокси, -NH(CH_2)$_n$-SO_2(C_1-C_4)алкила, -(NH)$_q$(CH_2)$_n$-(C_6H_4)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$NHSO_2$(C_1-C_4)алкила и -(NH)$_r$(CH_2)$_n$$CONR_{15}R_{16}$; значения остальных радикалов указаны в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции и к способу лечения заболевания или состояния, в котором участвует HNE. Технический результат: получены новые соединения формулы (I), обладающие свойствами ингибиторов человеческой нейтрофил-эластазы (NHE). 3 н. и 11 з.п. ф-лы, 97 пр.

RU 2638537 C2

RU 2638537 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 638 537**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2015104644, 10.07.2013**

(24) Effective date for property rights:
10.07.2013

Registration date:
14.12.2017

Priority:
(30) Convention priority:
12.07.2012 EP 12176079.7;
12.03.2013 EP 13158756.0

(43) Application published: **27.08.2016** Bull. № **24**

(45) Date of publication: **14.12.2017** Bull. № **35**

(85) Commencement of national phase: **12.02.2015**

(86) PCT application:
EP 2013/064603 (10.07.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/009425 (16.01.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
KAPALDI Karmelida (IT),
KHILD Robert Endryu (IT),
REJ Nikolas Charlz (IT),
SATTON Dzhonatan Mark (IT)

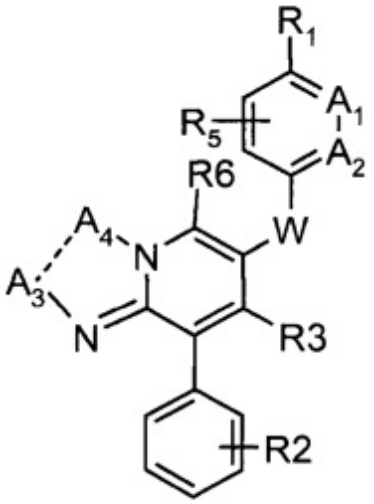
(73) Proprietor(s):
KEZI FARMACHEUTICHI S.P.A. (IT)

RU 2638537 C2

RU 2638537 C2

(54) **ENZYMES INHIBITION**

(57) Abstract:
FIELD: pharmacology.
SUBSTANCE: invention relates to the compound

of the formula  or

(I)

its pharmaceutically acceptable salt. In the formula (I) R_1 represents -CN; R_2 is selected from $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy; W represents the (i) 5-membered heteroaryl ring, where two or three ring-atoms represent the hetero-atom N, optionally substituted by one group, which is selected from the $(C_1$-$C_4)$ alkyl, the group $-NHR_{18}$, and from the group $-COOR_{28}$; or (iii) phenyl group; R_3 represents the group $-CH_2$-R_{23}; R_5 represents the hydrogen; R_6 represents the hydrogen; A_1 represents the group $-CR_7=$; A_2 represents the group $=CR_8$- or the group =N-; A_3--A_4 represents the group, which is selected from the group $-CR_4=N$-, the group $-CR_4=CR_9$- and the group NR_{17}-CO-; R_4 represents the group, which is selected from the hydrogen, the $(C_1$-$C_4)$ alkyl, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{12}$, $-NHCOO$-R_{13}, $-NHCONR_{27}$-R_{14}, the $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NH(CH_2)_n$-$SO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-(NH)_q(CH_2)_n$-(C_6H_4)-$SO_2(C_1$-$C_4)$alkyl, $-NHSO_2(C_1$-$C_4)$ alkyl and $-(NH)_r(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$; the other chemical groups value is indicated in the invention formula. The invention also relates to the pharmaceutical composition and to the method of the disease or state treatment, where HNE is implicated.

EFFECT: there are new compounds of the formula that offer the inhibitors' properties of the human neutrophil elastase.

14 cl, 97 ex

RU 2638537 C2

RU 2638537 C2

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, которые представляют собой пиридиновые производные, обладающие ингибирующими человеческую нейтрофил-эластазу свойствами, и их применению в терапии.

Уровень техники настоящего изобретения

Человеческая нейтрофил-эластаза (HNE) представляет собой 32 кДа сериновую протеиназу, обнаруживаемую в азурофильных гранулах нейтрофилов. Она играет определенную роль в разрушении широкого набора внеклеточных матриксных белков, включая фибронектин, ламинин, протеогликаны, коллагены III типа и IV типа, а также эластин (Bieth, G. In Regulation of Matrix accumulation, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). Долго считалось, что HNE играет важную роль в гомеостазе, в силу репарации и удаления поврежденных тканей за счет разрушения структурных белков тканей. Она также связана с защитой от бактериального заражения посредством разрушения бактериального тела. В добавление к данным эффектам на матриксные ткани, HNE участвует в положительной регуляции генной экспрессии IL-8 и также вызывает высвобождение IL-8 из эпителиальных клеток легких. В моделях животных хронического обструктивного заболевания легких, вызванного воздействием курения табака, и низкомолекулярные ингибиторы, и белковые ингибиторы HNE ингибируют воспалительную реакцию и развитие эмфиземы (Wright, J.L. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 199-207). Таким образом, HNE может играть определенную роль и в разрушении матрикса, и в усилении воспалительных реакций при хронических респираторных заболеваниях, когда приток нейтрофилов представляет собой отличительную особенность. Действительно, считают, что HNE играет определенную роль в нескольких легочных заболеваниях, включая хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), кистозный фиброз (CF), синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), эмфизему легких, пневмонию и фиброз легких. Она также вовлечена в несколько сердечнососудистых заболеваний, в которые вовлечено ремоделирование ткани, например, в сердечную недостаточность и генерирование ишемического поражения тканей после острого инфаркта миокарда.

COPD представляет собой обобщающий термин, включающий три различных патологических состояния, все из которых приписывают ограничению потока воздуха: хронический бронхит, эмфизема и болезнь периферических дыхательных путей. Обычно все три заболевания будут присутствовать в различной степени у пациентов, представляющих COPD, и все три могут быть результатом воспаления, опосредованного нейтрофилами, что подтверждается повышенным количеством нейтрофилов, наблюдаемых в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BAL) пациентов с COPD (Thompson, A. B.; Daughton, D.; et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1989, 140, 1527-1537). Долго считалось, что основной патогенной детерминантой при COPD является баланс протеазы и антипротеазы (также известный как 'эластазная:антиэластазная гипотеза'), где дисбаланс HNE и эндогенных антипротеаз, таких как α1-антитрипсин (α_1-AT), секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы (SLPI) и преэлафин, приводит к различным воспалительным заболеваниям COPD. У индивидов, которые имеют генетический недостаток ингибитора протеазы, α1-антитрипсина, развивается эмфизема, тяжесть которой увеличивается с течением времени (Laurrell, C. B.; Erikkson, S Scand. J. Clin. Invest. 1963 15, 132-140). Следовательно, избыток HNE является разрушительным, приводящим к нарушению легочной морфологии с потерей эластичности и разрушением альвеолярных креплений дыхательных путей в легком (эмфизема) при одновременном

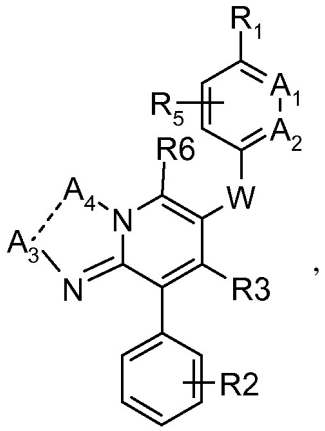
повышении микрососудистой проницаемости и повышенной секрецией слизистой (хронический бронхит).

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой ингибиторы HNE и являются пригодными в лечении заболеваний или состояний, при которых активность HNE играет определенную роль.

Подробное описание настоящего изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

в которой

R_1 выбран из галогена, -CN, -OH и группы (C_1-C_4)алкил;

R_2 выбран из галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси, (C_1-C_4)галогеналкокси, нитро и группы -OH;

W представляет собой (i) 5,6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, -OH, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси, нитро, группы -NHR_{18}, группы -$COOR_{28}$; группы -COR_{29} и группы -$CONHR_{19}$ (ii) (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо, частично ненасыщенное и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, -OH, (C_1-C_4)алкокси, нитро, карбонила, группы -NHR_{18} и группы -$CONHR_{19}$; или (iii) фенильную группу, необязательно замещенную одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, нитро, группы -NHR_{18}, группы -$CONHR_{19}$ и группы -OR_{20};

R_{18} представляет собой водород, (C_1-C_4)алкил, группу -SO_2R_{21} или группу (C_1-C_4)алкилкарбонил;

R_{21} представляет собой (C_1-C_4)алкил;

R_{19} представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_{20} представляет собой водород, (C_1-C_4)алкил или группу -(C_1-C_4)алкилен-OR_{22};

R_{22} представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23};

R_2 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила,

(C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси и галогена;

R_5 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси и галогена;

R_6 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила и CN;

A_1 представляет собой группу $-CR_7=$ или группу -N=;

A_2 представляет собой группу $=CR_8-$ или группу =N-;

R_7 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила и (C_1-C_4)алкокси;

R_8 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_1-C_4)алкокси, группы -S(C_1-C_4)алкил и группы -SO_2(C_1-C_4)алкил;

где A_1 и A_2 не могут одновременно представлять собой группу -N=;

A_3-A_4 представляет собой группу, выбранную из группы $-CR_4=N-$, группы $-CR_4=CR_9-$ и группы $–NR_{17}-CO-$;

R_9 представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_4 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{12}$, $-NHCOO-R_{13}$, $-NHCONR_{27}-R_{14}$, (C_1-C_4)алкокси, $-NH(CH_2)_n-SO_2$(C_1-C_4)алкила, $-(NH)_q(CH_2)_n-(C_6H_6)-SO_2$($C_1$-$C_4$)алкила, $-NHSO_2$(C_1-C_4)алкила и $-(NH)_r(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

R_{17} представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, $-(CH_2)_n-(C_6H_6)-SO_2$(C_1-C_4)алкила, $-(CH_2)_n-SO_2$(C_1-C_4)алкила и $-(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

n равно нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 5;

q равно нулю или 1;

r равно нулю или 1;

R_{10} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_6)гидроксиалкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_d или группу (C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$;

R_{11} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_6)гидроксиалкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу (C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bRc$;

или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкил;

R_a и R_b представляют собой независимо в каждом случае водород, (C_1-C_4)алкил, где (C_1-C_4)алкил может быть необязательно замещен группой $-COOR_{30}$ или группой (C_5-C_7)гетероциклоалкил; группой (C_5-C_7)гетероциклоалкил, группой (C_1-C_6)алкиленNR_eR_f или группой (C_1-C_6)алкилен$N^+R_eR_fR_g$; альтернативно, R_a и R_b, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкильную кольцевую систему, необязательно замещенную одной или более группами C_1-C_6 алкил, и где (C_5-C_7)гетероциклоалкил необязательно содержит группу -S(O)- или $-S(O)_2-$ или дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород, серу или азот, причем указанный атом азота необязательно замещен

(C_1-C_6)алкилом;

или R_a представляет собой, как определено выше, и R_b соединен с одним атомом углерода (C_1-C_6)алкиленовой части группы, соединенной с азотом, с которым они соединены, образуя насыщенное (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо;

R_a, R_b и R_c, при временном присутствии, представляют собой независимо в каждом случае (C_1-C_4)алкил, где (C_1-C_4)алкил может быть необязательно замещен группой $-COOR_{30}$ или группой (C_5-C_7)гетероциклоалкил; группой (C_5-C_7)гетероциклоалкил, группой (C_1-C_6)алкиленNR$_e$R$_f$ или группой (C_1-C_6)алкиленN$^+$R$_e$R$_f$R$_g$; альтернативно, R_a и R_b или R_a и R_c, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкильную кольцевую систему, необязательно замещенную одной или более группами C_1-C_6 алкил или $-NHR_{24}$, и где (C_5-C_7)гетероциклоалкильное кольцо необязательно содержит группу -S(O)- или $-S(O)_2$- или дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород, серу или азот, причем указанный атом азота необязательно замещен (C_1-C_6) алкилом; или R_a и R_b представляют собой, как определено выше, и R_c соединен с одним атомом углерода (C_1-C_6)алкиленовой части группы, соединенной с азотом, с которым они соединены, образуя насыщенное (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо;

R_d представляет собой (C_5-C_7)гетероциклоалкил;

R_e и R_f представляют собой независимо в каждом случае водород или (C_1-C_4)алкил;

или R_e, R_f и R_g, если временно присутствуют, представляют собой независимо в каждом случае (C_1-C_4)алкил;

R_{12} выбран из -(C_6H_6)-SO_2(C_1-C_4)алкила, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_5-C_7)гетероциклоалкила, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$(C_1-C_4)алкил, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$(C_1-C_4)алкилNR$_a$R$_b$, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$(C_1-C_4)алкилN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$, группы (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группы (C_1-C_4)алкилен-CO_2H, группы -(C_1-C_4)алкилен-CO_2NR$_{25}$R$_{26}$, группы -(C_1-C_4)алкилен-CO_2NR$_{25}$(C_1-C_6)алкиленNR$_a$R$_b$, группы -(C_1-C_4)алкилен-CO_2NR$_{25}$(C_1-C_6)алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$, группы -(C_1-C_6)алкиленNR$_a$R$_b$, группы -(C_1-C_6)алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$ и (C_1-C_4)алкил(C_5-C_7)гетероциклоалкил, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из (C_1-C_4)алкила, гидрокси, галогена, $-SO_2$(C_1-C_4)алкила, амино или (C_1-C_4)алкиламино;

t может быть равна 0, 1 или 2;

R_{13} выбран из группы -(C_6H_6)-SO_2алкила, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_5-C_7)гетероциклоалкила, группы (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, (C_1-C_6)алкиленNR$_a$R$_b$, -(C_1-C_6)алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$ и (C_1-C_4)алкилен(C_5-C_7)гетероциклоалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)алкокси, гидрокси, галогена, $-SO_2$(C_1-C_4)алкила, амино или (C_1-C_4)алкиламино;

R_{14} выбран из (C_1-C_4)алкила, -(C_6H_6)-SO_2алкила, (C_1-C_4)галогеналкила,

$(C_5$-$C_7)$гетероциклоалкила, группы $(C_1$-$C_4)$алкилен-NH-(C=NH)-NH_2,

$(C_1$-$C_6)$алкиленNR_aR_b, -$(C_1$-$C_6)$алкилен$N^+R_aR_bR_c$ и $(C_1$-$C_4)$алкил$(C_5$-$C_7)$гетероциклоалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из $(C_1$-$C_4)$алкила, гидрокси, галогена, -$SO_2(C_1$-$C_4)$алкила, амино, $(C_1$-$C_4)$алкилкарбонила и $(C_1$-$C_4)$алкиламино;

R_{15} представляет собой водород, группу $(C_1$-$C_6)$алкил, группу $(C_1$-$C_4)$алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу $(C_1$-$C_6)$алкиленNR_aR_b или группу -$(C_1$-$C_6)$алкилен$N^+R_aR_bR_c$;

R_{16} представляет собой водород, группу $(C_1$-$C_6)$алкил, группу $(C_1$-$C_4)$алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу $(C_1$-$C_6)$алкиленNR_aR_b или группу -$(C_1$-$C_6)$алкилен$N^+R_aR_bR_c$;

или R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать $(C_5$-$C_7)$гетероциклоалкил;

R_{24} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{25} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{26} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{27} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{28} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{29} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

R_{30} представляет собой водород или $(C_1$-$C_4)$алкил;

где если присутствуют одна или более групп -$(C_1$-$C_6)$алкилен$N^+R_aR_bR_c$, они образуют четвертичные соли с фармацевтически приемлемым противоионом;

и где группы R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g и n могут принимать одинаковые или различные значения при каждом появлении, если они присутствуют более чем в одной группе;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Соединения формулы (I) выше можно получить в виде их солей, в частности фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов, гидратов и сольватов. Любое обращение к соединению в настоящем изобретении или ссылка на "соединения настоящего изобретения", "соединения, которые относятся к настоящему изобретению", "соединения формулы (I)" и подобные включают соединения, находятся ли они в виде их солевой, N-оксидной, гидратной или сольватной форме или нет.

Соединения настоящего изобретения можно применять в лечении или предотвращении заболеваний, в которых участвует HNE, например, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронического бронхита, фиброза легких, пневмонии, синдрома острой дыхательной недостаточности (ARDS), эмфиземы легких, эмфиземы, вызванной курением, бронхоэктаза и кистозного фиброза.

Следовательно, другие аспекты настоящего изобретения представляют собой (i) фармацевтическую композицию, содержащую соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество; и (ii) применение соединения настоящего изобретения для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в котором участвует HNE.

Терминология

Термин "атомы галогена", как применяют в настоящем изобретении, включает фтор,

хлор, бром и йод, предпочтительно хлор.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "(C_1-C_x) алкил", где x представляет собой целое число, большее чем 1, относится к прямым или разветвленным алкильным группам, где количество составляющих их атомов углерода находится в диапазоне 1-x. Конкретные алкильные группы представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил и трет-бутил.

По аналогии, термин "(C_1-C_x)алкилен" относится к двухвалентному (C_1-C_x)алкильному радикалу, где (C_1-C_x)алкил представляет собой, как определено выше.

Термин "(C_1-C_x) алкокси", где x представляет собой целое, большее чем 1, относится к прямым или разветвленным алкокси группам, где количество образующих их атомов углерода находится в диапазоне 1-x. Конкретные алкильные группы представляют собой метоксил, этоксил, н-пропоксил, изопропоксил и трет-бутоксил.

Выражения "(C_1-C_x)галогеналкил" относятся к определенным выше "(C_1-C_x)алкильным" группам, где один или более атомов водорода замещены одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

Таким образом, примеры указанных (C_1-C_6)галогеналкильных групп могут включать галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, где все из атомов водорода замещены атомами галогена, например, трифторметильная или дифторметильная группа.

Выражения "(C_1-C_x)галогеналкокси" относится к определенным выше "(C_1-C_x)алкокси" группам, где один или более атомов водорода замещены одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

Таким образом, примеры указанных (C_1-C_6)галогеналкокси групп могут включать галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкокси группы, где все из атомов водорода замещены атомами галогена, например, трифторметокси.

Выражения "(C_1-C_x)гидроксиалкил" относятся к определенным выше "(C_1-C_x)алкильным" группам, где один или более атомов водорода замещены одной или более группами -OH.

Выражения "(C_1-C_x)алкиламино" относятся к определенным выше "(C_1-C_x)алкильным" группам, где один или более атомов водорода замещены одной или более группами $-NH_2$.

Термин "(C_3-C_y) циклоалкил", где y представляет собой целое число, большее чем или равное 3, относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до y кольцевых атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Производное выражение "(C_3-C_y)гетероциклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим (C_3-C_y)циклоалкильным группам, где по меньшей мере один кольцевой атом углерода замещен гетероатомом (например, N, NH, S или O). Неограничивающие примеры (C_3-C_y)гетероциклоалкила представлены: пирролидинилом, тиазолидинилом, пиперазинилом, пиперидинилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, азетидинилом.

По аналогии, термин "(C_3-C_y)гетероциклоалкилен" относится к двухвалентному

(C_3-C_y)гетероциклоалкильному радикалу, где (C_3-C_y)гетероциклоалкил представляет собой, как определено выше.

Выражение "(C_1-C_x)алкилкарбонил" относится к (C_1-C_x) алкилCO- группам, где группа "(C_1-C_x) алкил" имеет значение, определенное выше.

Выражение "(C_3-C_y)циклоалкилкарбонил" относится к (C_3-C_y)циклоалкилCO- группам, где группа "(C_3-C_y)циклоалкил" имеет значение, определенное выше.

Термин "(C_2-C_6)алкенил" относится к прямым или разветвленным, конъюгированным или неконъюгированным, углеродным цепям с одной или более двойными связями, в цис или транс конфигурации, где количество атомов находится в диапазоне 2-6.

Термин "(C_5-C_z)циклоалкенил", где z представляет собой целое число, большее чем или равное 5, относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 5 до z кольцевых атомов углерода и одну или более двойных связей.

Термин "(C_2-C_6)алкинил" относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или более тройными связями, где количество атомов находится в диапазоне 2-6.

Термин "(C_3-C_y)гетероциклоалкил(C_1-C_x) алкил" относится к приведенной выше "(C_1-C_x)алкильной" группе, где один или более атомов водорода замещен одной или более "(C_3-C_y)гетероциклоалкильными" группами.

Выражение "кольцевая система" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными, таким как арил, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил или гетероарил, содержащим 5-11 кольцевых атомов, где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом (например, N, S или O).

Выражение "арил" относится к моно или бициклическим кольцевым системам, которые содержат 6-10 кольцевых атома, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим.

Выражение "гетероарил" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам с 5-11 кольцевыми атомами, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом (например, N, NH, S или O).

Примеры подходящих арильных или 5,6-членных гетероарильных моноциклических систем включают, например, фенильный, тиофеновый, бензольный, пиррольный, пиразольный, имидазольный, изоксазольный, оксазольный, изотиазольный, тиазольный, пиридиновый, имидазолидиновый, фурановый радикалы и подобные.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных бициклических систем включают нафталиновый, бифениленовый, пуриновый, птеридиновый, бензотриазольный, хинолиновый, изохинолиновый, индольный, изоиндольный, бензотиофеновый, дигидробензодиоксиновый, дигидробензодиоксепиновый, бензооксазиновый радикалы и подобные.

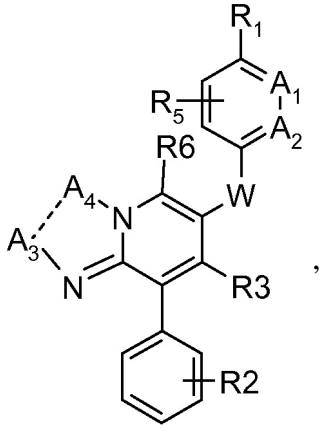
Символ "-C_6H_6-" показывает двухвалентный фениленовый кольцевой радикал.

Термин "соль" включает соли присоединения основания и кислоты. Соединения настоящего изобретения, которые являются кислыми, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с основаниями, такими как гидроксиды щелочных металлов, например, гидроксиды натрия и калия; гидроксиды щелочноземельных металлов, например, гидроксиды кальция, бария и магния; с органическими основаниями,

например, N-метил-D-глюкамином, холин трис(гидроксиметил)аминометаном, L-аргинином, L-лизином, N-этилпиперидином, дибензиламином и подобными. Соединения (I), которые являются основными, могут образовывать соли, включая фармацевтически приемлемые соли с неорганическими кислотами, например, с галогенводородными кислотами, такими как хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота и подобными, и с органическими кислотами, например, с уксусной, винной, янтарной, фумаровой, малеиновой, яблочной, салициловой, лимонной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой, бензойной, бензолсульфоновой, глутаминовой, молочной и миндальной кислотой и подобными. Соединения (I), которые содержат четвертичный азот, могут также образовывать четвертичные соли с фармацевтически приемлемым противоионом, таким как хлорид, бромид, ацетат, формиат, п-толуолсульфонат, сукцинат, гемисукцинат, нафталин-бис сульфонат, метансульфонат, ксинафоат и подобные.

Соединения настоящего изобретения, которые содержат один или более фактических или потенциальных стереогенных центров, из-за наличия асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде ряда оптических изомеров (энантиомеров, диастереомеров и подобных) с R или S стереохимией при каждом стереогенном центре. Настоящее изобретение включает все данные оптические изомеры (энантиомеры, диастереомеры и подобные) и их смеси.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)':



(I)

в которой

R_1 выбран из галогена, -CN, -OH и группы (C_1-C_4)алкил;

R_2 выбран из галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси, (C_1-C_4)галогеналкокси, нитро и группы -OH;

W представляет собой (i) 5,6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, -OH, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси, нитро, группы $-NHR_{18}$ и группы $-CONHR_{19}$; (ii) (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо, частично ненасыщенное и необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, -OH, (C_1-C_4)алкокси, нитро, карбонила, группы $-NHR_{18}$ и группы $-CONHR_{19}$; или (iii) фенильную группу, необязательно замещенную одной или двумя группами, независимо выбранными из

галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, нитро, группы -NHR_{18}, группы -$CONHR_{19}$ и группы -OR_{20};

R_{18} представляет собой водород, (C_1-C_4)алкил, группу -SO_2R_{21};

R_{21} представляет собой (C_1-C_4)алкил;

R_{19} представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_{20} представляет собой водород, (C_1-C_4)алкил или группу -(C_1-C_4)алкилен-OR_{22};

R_{22} представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23};

R_2 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси и галогена;

R_5 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, -CN, (C_1-C_4)алкокси и галогена;

R_6 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила и CN;

A_1 представляет собой группу -CR_7= или группу -N=;

A_2 представляет собой группу =CR_8- или группу =N-;

R_7 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила и (C_1-C_4)алкокси;

R_8 выбран из водорода, галогена, (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_1-C_4)алкокси, группы -S(C_1-C_4)алкил и группы -SO_2(C_1-C_4)алкил;

где A_1 и A_2 не могут одновременно представлять собой группу -N=;

A_3--A_4 представляет собой группу, выбранную из группы -CR_4=N-, группы -CR_4=CR_9- и группы –NR_{17}-CO-;

R_9 представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_4 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, -$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -NHCOO-R_{13}, -NHCONH-R_{14}, (C_1-C_4)алкокси, -$NH(CH_2)_n$-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$(NH)_q(CH_2)_n$-(C_6H_6)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$NHSO_2$(C_1-C_4)алкила и -$(NH)_r(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

R_{17} представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, -$(CH_2)_n$-(C_6H_6)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$(CH_2)_n$-SO_2(C_1-C_4)алкила и -$(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

n равно нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 5;

q равно нулю или 1;

r равно нулю или 1;

R_{10} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_6)гидроксиалкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу (C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$;

R_{11} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_6)гидроксиалкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу (C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$;

или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкил;

R_a и R_b представляют собой независимо в каждом случае водород или (C_1-C_4)алкил; альтернативно, R_a и R_b, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкильную кольцевую систему, необязательно замещенную одной или более группами C_1-C_6 алкил, и где (C_5-C_7)гетероциклоалкил необязательно содержит группу -S(O)- или -$S(O)_2$- или дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород, серу или азот, причем указанный атом азота необязательно замещен (C_1-C_6)алкилом;

или R_a представляет собой, как определено выше, и R_b соединен с одним атомом углерода (C_1-C_6)алкиленовой части группы, соединенной с азотом, с которым они соединены, образуя насыщенное (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо;

R_a, R_b и R_c представляют собой независимо в каждом случае (C_1-C_4)алкил; альтернативно, R_a и R_b или R_a и R_c, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкильную кольцевую систему, необязательно замещенную одной или более группами C_1-C_6 алкил, и где (C_5-C_7)гетероциклоалкильное кольцо необязательно содержит группу -S(O)- или -$S(O)_2$- или дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород, серу или азот, причем указанный атом азота необязательно замещен (C_1-C_6) алкилом; или R_a и R_b представляют собой, как определено выше, и R_c соединен с одним атомом углерода (C_1-C_6)алкиленовой части группы, соединенной с азотом, с которым они соединены, образуя насыщенное (C_5-C_6)гетероциклоалкильное кольцо;

R_{12} выбран из -(C_6H_6)-SO_2(C_1-C_4)алкила, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_5-C_7)гетероциклоалкила, группы -$(CH_2)_n$-$S(O)_t$(C_1-C_4)алкил, группы (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группы (C_1-C_4)алкилен-CO_2H, группы -(C_1-C_6)алкиленNR_aR_b, группы -(C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$ и (C_1-C_4)алкил(C_5-C_7)гетероциклоалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из (C_1-C_4)алкила, гидрокси, галогена, -SO_2(C_1-C_4)алкила, амино или (C_1-C_4)алкиламино;

t может быть равно нулю, 1 или 2;

R_{13} выбрано из группы -(C_6H_6)-SO_2алкил, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_5-C_7)гетероциклоалкила, группы (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b, -(C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$ и (C_1-C_4)алкилен(C_5-C_7)гетероциклоалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)алкокси, гидрокси, галогена, -SO_2(C_1-C_4)алкила, амино или (C_1-C_4)алкиламино;

R_{14} выбран из -(C_6H_6)-SO_2алкила, (C_1-C_4)галогеналкила, (C_5-C_7)гетероциклоалкила, группы (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b, -(C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$ и (C_1-C_4)алкил(C_5-C_7)гетероциклоалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из (C_1-C_4)алкила, гидрокси, галогена, -SO_2(C_1-C_4)алкила, амино, (C_1-C_4)алкилкарбонила и (C_1-C_4)алкиламино;

R_{15} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-

(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу -(C_1-C_6)алкиленN$^+R_aR_bR_c$;

R_{16} представляет собой водород, группу (C_1-C_6)алкил, группу (C_1-C_4)алкилен-NH-(C=NH)-NH_2, группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу -(C_1-C_6)алкиленN$^+R_aR_bR_c$;

или R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать (C_5-C_7)гетероциклоалкил;

где если присутствуют одна или более групп -(C_1-C_6)алкиленN$^+R_aR_bR_c$, они образуют четвертичные соли с фармацевтически приемлемым противоионом;

и где группы R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_a, R_b, R_c и n могут принимать одинаковые или отличные значения при каждом появлении, если они присутствуют в более чем одной группе;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Ясно, что все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении ниже и выше для соединений формулы (I), можно комбинировать друг с другом и применять на соединениях формулы (I)', (IA) и (IB), также внося соответствующие изменения.

В предпочтительном варианте осуществления R_1 представляет собой -CN.

В предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_4)галогеналкил; в следующем предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой 3-трифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления W представляет собой 5,6-членное гетероарильное кольцо, которое является необязательно замещенным.

В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23}. В следующем предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23}, и R_{23} представляет собой водород, например, R_3=метил.

В предпочтительном варианте осуществления R_5 представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления R_6 представляет собой водород.

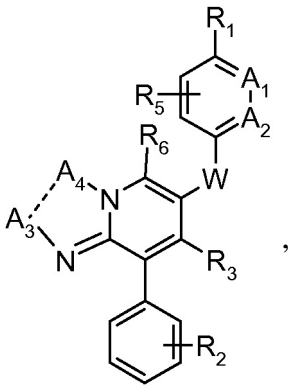
В предпочтительном варианте осуществления A_1 представляет собой группу -CR_7=. В предпочтительном варианте осуществления R_7 представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления A_2 представляет собой группу -CR_8=. В предпочтительном варианте осуществления R_8 представляет собой водород или группу -SO_2(C_1-C_4)алкил.

В предпочтительном варианте осуществления A_1--A_4 представляет собой группу -CR_4=N-.

В предпочтительном варианте осуществления R_4 представляет собой группу, выбранную из –$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -NHCOO-R_{13}, -NHCONH-R_{14}, -NH(CH_2)n-SO_2(C_1-C_4)алкила, -(NH)$_q$(CH_2)$_n$-(C_6H_6)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$NHSO_2$(C_1-C_4)алкила и -(NH)$_r$(CH_2)$_n$C$ONR_{15}R_{16}$.

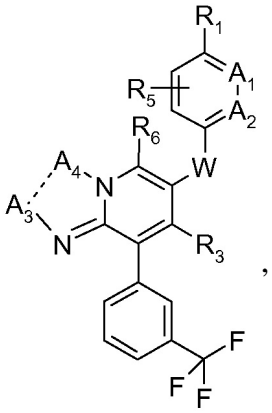
В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IA) или их фармацевтически приемлемым солям:



(IA)

в которой A_3---A_4 представляет собой группу -CR_4=N-, и R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, A_1 и A_2 представляют собой, как определено для соединений формулы (I).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IB) или их фармацевтически приемлемым солям:



(IB)

в которой R_2 представляет собой 3-трифторметил, и R_1, R_3, R_4, R_6, A_3---A_4, A_1 и A_2 представляют собой, как определено для соединений формулы (I).

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилфениламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N-метилацетамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-диметиламиноацетамида;

бромида {[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамида;

бромида {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;

йодида 4-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамида;

йодида 4-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамида;

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(1,1-диоксотиоморфолин-4-ил)ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метансульфонилбензамида;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N,N-диметилацетамида;

хлорида 1-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,4-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-метансульфонамида;

4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-диметиламиноэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-метокси-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]пропил}триметиламмония;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]этил}триметиламмония;

формиата {4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]бутил}триметиламмония;

этилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

2-метоксиэтилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

формиата {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоилокси]пропил}триметиламмония;

формиата (3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил)триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}-3-метансульфонилбензонитрила;

N-[6-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-(4'-цианобифенил-2-ил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметокси-фенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфинилпропионамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилпропионамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксиэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевины;

(1-метил-4-пиперидил)[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-этилмочевины;

4-{5-[2-(3-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло

[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-гидроксибутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-сукцинамовой кислоты;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метиламинобутирамида;

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)мочевины;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-метилбутирамида;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилбутирамида;

4-{3-амино-5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-6-ил]-[1,2,4]триазол-1-ил}бензонитрила;

и их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил} бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилфениламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a] пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N-метилацетамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-диметиламиноацетамида;

бромида {[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамида;

бромида {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;

йодида 4-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамида;

йодида 4-{[6 [2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамида;

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(1,1-диоксотиоморфолин-4-ил)ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метансульфонилбензамида;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N,N-диметилацетамида;

хлорида 1-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,4-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-метансульфонамида;

4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-диметиламиноэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-метокси-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]пропил}триметиламмония;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]этил}триметиламмония;

формиата {4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]бутил}триметиламмония;

этилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

2-метоксиэтилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

формиата {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоилокси]пропил}триметиламмония;

формиата (3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил)триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}-3-метансульфонилбензонитрила;

N-[6-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-(4'-цианобифенил-2-ил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметокси-фенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфинилпропионамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилпропионамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксиэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевины;

(1-метил-4-пиперидил)[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-этилмочевины;

4-{5-[2-(3-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-гидроксибутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]сукцинамовой кислоты;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метиламинобутирамида;

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)мочевины;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-метилбутирамида;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]

триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилбутирамида;

4-{3-амино-5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил][1,2,4]триазол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-[3-(пиперидин-4-иламино)пропил]мочевины;

4-{5-[2-{3-[(азетидин-3-илметил)амино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-2-[3-(пиперидин-4-иламино)пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропил}мочевины;

4-{5-[2-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-2-[3-(4-метиламинопиперидин-1-ил)пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-[2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)этил]мочевины;

N-[6-[4-(4-цианофенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

4-{5-[7-метил-2-[2-(пиперидин-4-иламино)этиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{3-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-оксо-1,5-дигидро-[1,2,4]триазол-4-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(R)-пиперидин-3-илмочевины;

формиата {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

формиата (3-{2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]этансульфонил}пропил)триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-диметиламинопропионамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-диметиламинопропан-1-сульфонил)пропионамида;

3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-1-(3-диметиламинопропил)-1-метилмочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(S)-пиперидин-3-илмочевины;

формиата {3-[6-[5-карбокси-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

бромида {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

формиата карбоксиметил-(3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-

трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил) диметиламмония;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-метиламинопропил)мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-диметиламинопропил)мочевины;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-гуанидинопропионамида;

бромида {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил} триметиламмония;

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-имидазол-2-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-гидроксибутирамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-гидроксипропионамида;

N-[6-[2-(5-цианопиридин-2-ил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[3-(4-цианофенил)-3H-имидазол-4-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[5-амино-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

метилового эфира 5-[2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]-1-(4-цианофенил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]сукцинамида;

N-[6-[5-ацетиламино-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-N'-(2-диметиламино-этил)-N'-метилсукцинамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Терапевтическая применимость соединений настоящего изобретения связана с любым заболеванием, о котором известно, что оно по меньшей мере частично опосредовано действием человеческой нейтрофил-эластазы. Например, соединения настоящего изобретения могут быть полезными в лечении хронического обструктивного заболевания легких (COPD), кистозного фиброза (CF), синдрома острой дыхательной недостаточности (ARDS), эмфиземы легких, пневмонии, бронхоэктаза и фиброза легких.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим составам, содержащим, в качестве активного ингредиента, соединение настоящего изобретения. Другие соединения можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения для предотвращения и лечения воспалительных заболеваний легкого. Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для предотвращения и лечения воспалительных заболеваний легкого, содержащим терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения и один или более других терапевтических средств.

Подходящие терапевтические средства для комбинированной терапии с соединениями настоящего изобретения включают: (1) кортикостероид, например флутиказон или будезонид; (2) агонист β2-адренорецептора, например салметерол или формотерол; (3) лейкотриеновый модулятор, например монтелукаст или пранлукаст; (4) антихолинергические агенты, например селективные антагонисты мускариновых-3 (M3) рецепторов, такие как бромид тиотропия; (5) ингибиторы фосфодиэстеразы-IV (PDE-IV), например рофлумиласт или циломиласт; (6) противокашлевый агент, такой как кодеин или декстрометорфан; и (7) нестероидный противовоспалительный агент (NSAID), например ибупрофен или кетопрофен.

Весовое соотношение первого и второго активных ингредиентов может изменяться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно будут применять эффективную дозу каждого.

Величина профилактической или терапевтической дозы соединения настоящего изобретения будет, конечно, изменяться в зависимости от степени тяжести заболевания, которое будут лечить, и конкретного соединения и пути его введения, и будет обычно определяться клиническим испытанием, как требуется в фармацевтической области техники. Оно также будет изменяться в зависимости от возраста, веса и чувствительности конкретного пациента. В общем, диапазон дневных доз будет лежать в пределах диапазона от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 100 мг на кг веса тела млекопитающего, предпочтительно от 0,01 мг до приблизительно 50 мг на кг, и самое предпочтительное 0,1-10 мг на кг, в виде единичных или раздельных доз. С другой стороны, в некоторых случаях может быть необходимо применять дозы вне данных пределов.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединение настоящего изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Предполагается, что термин "композиция", как в фармацевтической композиции, включает продукт, содержащий активный ингредиент (ингредиенты) и инертный ингредиент (ингредиенты) (фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества), которые образуют носитель, а также любой продукт, который является результатом, прямо или опосредованно, комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более из ингредиентов, или диссоциации одного или более из ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более из ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают любую композицию, полученную смешением соединения настоящего изобретения, дополнительного активного ингредиента (ингредиентов) и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения содержат соединение настоящего изобретения в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемую соль и могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты.

Любой подходящий путь введения можно применять для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения настоящего изобретения. При терапевтическом применении, активное соединение можно вводить любым удобным, подходящим или эффективным путем. Подходящие пути введения являются известными специалистам в данной области техники и включают пероральный,

внутривенный, ректальный, парентеральный, местный, окулярный, назальный, буккальный и пульмональный (путем ингаляции).

Композиции, пригодные для введения ингаляцией, являются известными, и могут содержать носители и/или разбавители, которые являются известными для применения в данных композициях. Композиция может содержать 0,01-99% по весу активного соединения. Предпочтительно, единичная доза содержит активное соединение в количестве от 1 мкг до 10 мг.

Наиболее подходящее количество дозы можно определить любым подходящим способом, известным специалисту в данной области техники. Однако ясно, что конкретное количество для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения, которое применяют, возраста, веса тела, рациона, общего состояния здоровья и пола пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения, применения других лекарственных средств и тяжести заболевания, подвергающегося лечению.

Для доставки ингаляцией, активное соединение находится предпочтительно в форме микрочастиц. Их можно получить рядом способов, включая сушку распылением, сублимационную сушку и микронизацию.

В качестве примера, композицию настоящего изобретения можно получить в виде суспензии для доставки из небулайзера или в виде аэрозоля в жидком пропелленте, например, для применения в ингаляторе отмеренных доз с распылением сжатым воздухом (PMDI). Пропелленты, подходящие для применения в PMDI, являются известными специалисту в данной области техники и включают CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) и HFA-152 (CH_4F_2 и изобутан).

В предпочтительном варианте осуществления композиция настоящего изобретения находится в форме сухого порошка для доставки, применяя порошковый ингалятор (DPI). Многие типы DPI являются известными.

Микрочастицы для доставки введением можно формулировать с вспомогательными веществами, которые способствуют доставке и высвобождению. Например, в составе в виде сухого порошка, микрочастицы можно формулировать с большими частицами носителя, которые способствуют току из DPI в легкое. Подходящие частицы носителя являются известными и включают частицы лактозы; они могут иметь масс-медианный аэродинамический диаметр, больший чем 90 мкм.

В случае состава на основе аэрозоля, предпочтительная композиция представляет собой:

соединение настоящего изобретения	24 мг/контейнер
лецитин, NF жидк., конц.	1,2 мг/контейнер
трихлорфторметан, NF	4,025 г/контейнер
дихлордифторметан, NF	12,15 г/контейнер

Соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяют в лечении/предотвращении/подавлении или облегчении заболеваний или состояний, для которых соединения настоящего изобретения являются пригодными. Данные другие лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, обычно применяемых для этого, одновременно или последовательно с соединением настоящего изобретения. Когда применяют соединение настоящего изобретения одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция, содержащая данные другие лекарственные средства в добавление к соединению настоящего изобретения, является

предпочтительной. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают композиции, которые также содержат один или более других активных ингредиентов, в добавление к соединению настоящего изобретения.

Предложенные в настоящем изобретении средства можно вводить в ингаляционной форме. Получение аэрозоля можно проводить, применяя, например, струйный распылитель под давлением или ультразвуковой распылитель, предпочтительно применяя дозированные аэрозоли с применением пропеллента, или введение без пропеллента микронизированных активных соединений, например, из ингаляционных капсул или других "порошковых" систем доставки.

Активные соединения можно дозировать, как описано, в зависимости от применяемой системы для ингаляции. В добавление к активным соединениям, формы для введения могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как, например, пропелленты (например, хладон в случае дозированных аэрозолей), поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, ароматизаторы, наполнители (например, лактозу, в случае порошковых ингаляторов) или, при необходимости, дополнительные активные соединения.

Для целей ингаляции, в наличие имеется большое количество систем, с помощью которых можно получать и вводить аэрозоли с оптимальным размером частиц, применяя способ ингаляции, который является подходящим для пациента. В добавление к применению переходников (спейсерные устройства, расширители) и грушевидных контейнеров (например, Nebulator®, Volumatic®) и автоматических устройств, генерирующих спрей для вдыхания (Autohaler®), для дозированных аэрозолей, в частности, в случае порошковых ингаляторов, имеется в наличии ряд технических решений (например, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® или ингаляторы, например, как описано в EP-A-0505321).

Способы получения

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или четвертичной соли, как определено выше.

Соединения настоящего изобретения можно получить согласно путям, проиллюстрированным ниже на схемах 1-18.

Специалист в данной области техники может ввести, при необходимости, подходящие изменения в условия, конкретно описанные в экспериментах, для того чтобы приспособить пути получения для обеспечения дополнительных соединений настоящего изобретения. Данные изменения могут включать, но не ограничиваются, применение подходящих исходных соединений, получая различные соединения, изменения растворителей и температуры реакций, замену реакционных веществ веществами с аналогичной химической ролью, добавление или удаление стадий защиты/деблокирования функциональных групп, чувствительных к условиям и реагентам реакций.

Кроме того, могут предусматриваться добавление или удаление специфических стадий получения, ориентированных на дополнительную функционализацию химического остова, и они включены в объем настоящего изобретения.

Способы, которые можно применять и которые описаны и приведены в примерах и на схемах, не следует рассматривать как ограничивающие объем способов получения для получения соединений настоящего изобретения.

Соединения, применяемые в качестве исходных соединений или промежуточных соединений, могут иметься в продаже, их получение может быть конкретно описано в

литературе или их можно получить согласно способам, имеющимся в литературе и хорошо известными специалисту в данной области техники. В некоторых случаях способы получения промежуточных соединений или исходных соединений можно также приводить в экспериментах.

Описанный способ является особенно предпочтительным, поскольку он допускает подходящее изменение, посредством любого подходящего варианта, известного специалисту в данной области техники, так чтобы получить любое из требуемых соединений настоящего изобретения. Данные варианты включены в объем настоящего изобретения.

Из всего приведенного выше специалисту в данной области техники ясно, что любая из описанных групп может быть представлена как есть или в любой подходящей защищенной форме.

В частности, функциональные группы, присутствующие в промежуточном соединении и соединениях и которые могут приводить к нежелательной побочной реакции и побочным продуктам, необходимо соответствующим образом защищать перед проведением алкилирования, ацилирования, конденсации или сульфонилирования. Аналогично, последующее деблокирование тех же защитных групп может следовать после завершения указанных реакций.

В настоящем изобретении, если не указано иначе, термин "защитная группа" обозначает защитную группу, приспособленную для защиты функции группы, с которой она соединена. Обычно, защитные группы применяют для защиты амино, гидроксильных или карбоксильных функциональных групп. Таким образом, подходящие защитные группы могут включать, например, бензильные, бензилоксикарбонильные, трет-бутоксикарбонильные, алкильные или бензильные эфиры или подобные, которые являются хорошо известными специалистам в данной области техники [смотри, для общей ссылки, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

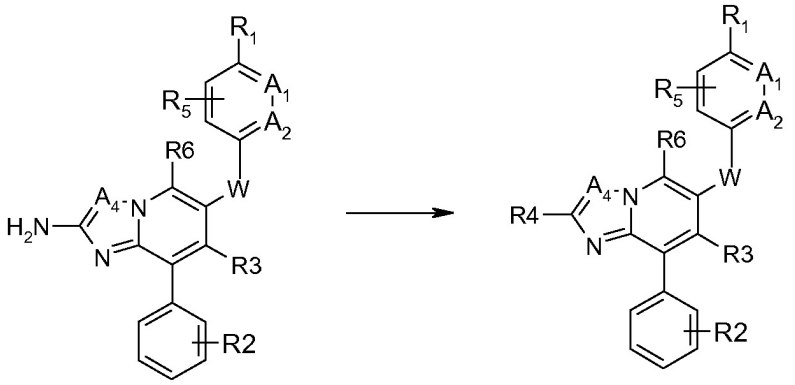
Аналогично, селективную защиту и деблокирование любой из указанных групп, например, включая карбонильные, гидроксильные или амино группы, можно осуществлять согласно хорошо известным способам, обычно применяемым в органической синтетической химии.

Необязательное солеобразование соединений формулы (I) можно осуществлять соответствующим образом превращая любую из свободных кислотных или амино групп в соответствующие фармацевтически приемлемые соли. В данном случае так же, все рабочие условия, применяемые для оптимального образования солей соединений настоящего изобретения, находятся в пределах обычных знаний специалиста в данной области техники.

Из всего приведенного выше ясно, что приведенный выше способ, общий для любого его варианта для получения подходящих соединений настоящего изобретения, можно беспрепятственно модифицировать так, чтобы приспособить условия реакций к конкретным требованиям, например, выбирая подходящие конденсирующие реагенты, растворители и защитные группы, в зависимости от ситуации.

На следующих схемах для соединений формулы (I)-(Iz), если не указано иначе, группы A_1, A_2, A_3, A_4, W, R_1-R_6 имеют те же значения, как описано для соединений формулы (I) выше.

Схема 1



(In) (I)

Соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9- и R_4= -$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -$NHCOO$-R_{13}, -$NR_{27}CONH$-R_{14}, -NSO_2алкил или -$(NH)_r$ $(CH_2)CONR_{15}R_{16}$, можно получить согласно схеме 1.

Соединения формулы (Ia), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -R_4=N- или -CR_4=CR_9- и R_4= $NHCOR_{12}$, можно получить из соединений формулы (In), т.е. соединений формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9- и R_4= NH_2, способами, такими как ацилирование. Стандартные условия реакции включают применение хлорангидрида кислоты, такого как ацетилхлорид, в растворителе, таком как пиридин или THF, с основанием, таким как пиридин, триэтиламин или DIPEA, при температуре от комнатной температуры до 120°C. Альтернативно, соединения формулы (In) могут реагировать с карбоновой кислотой в присутствии HATU в растворителе, таком как DMF, вместе с основанием, таким как триэтиламин, при температуре от комнатной температуры до 80°C.

Соединения формулы (Ib), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9- и R_4=$NHCOO$-R_{13} или -$NHCONR_{27}$-R_{14}, можно получить из соединений формулы (In) реакцией с подходящим образом замещенным хлорформиатом или изоцианатом в растворителе, таком как пиридин или THF, с основанием, таким как пиридин, триэтиламин или DIPEA, при температуре от комнатной температуры до 120°C.

Соединения формулы (Ib), как определено выше, где R_4=-$NHCONR_{27}$-R_{14}, можно также получить согласно схеме 1 получением промежуточной тозилмочевины, где R_4=-$NHCONR_{27}$-Ts, с последующей реакцией с амином формулы NH_2-R_{14} (смотри WO2006/38116 относительно репрезентативного способа). Стандартные условия реакции состоят из реакции соединения формулы (In) с тозилизоцианатом в подходящем растворителе, таком как DMF, при температуре от приблизительно 0°C до комнатной температуры, давая промежуточную тозилмочевину. Превращение R_4=-$HCONR_{27}$-Ts в R_4=-$NHCONR_{27}$-R_{14} можно осуществлять нагреванием смеси раствора промежуточной тозилмочевины с подходящим образом замещенным первичным амином NH_2-R_{14} при температуре от 100 до 160°C при микроволновом облучении.

Соединения формулы (Ic), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9- и R_4=-$NR_{10}R_{11}$, можно получить из соединений формулы (In), применяя восстановительное аминирование. Стандартные условия включают

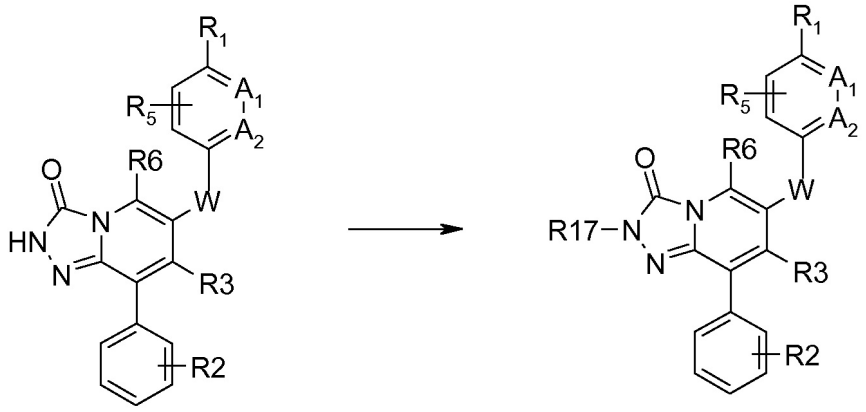
применение подходящим образом замещенного бензальдегида в присутствии изопропоксида титана и триэтиламина в растворителе, таком как DCM, при температурах вплоть до 65°C, с последующей обработкой восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия, в растворителе, таком как этанол. Альтернативно превращение можно осуществлять алкилированием. Соединения формулы (In) могут реагировать с подходящим образом замещенным алкилгалогенидом в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, в растворителе, таком как DMF при комнатной температуре.

Соединения формулы (Ic), как определено выше, можно также получить согласно схеме 1 получением промежуточного арилгалогенида (III), например, соединение, соответствующее соединению формулы (Ic), где R_4= Cl. Стандартные условия реакции состоят из реакции соединения формулы (In) с трет-бутилнитритом и хлоридом меди (II) в растворителе, таком как MeCN, при 65°C, давая соединения формулы (III), как определено выше. Превращение R_4=Cl в R_4=-$NR_{10}R_{11}$, или -$NH(CH_2)_n$-SO_2(C_1-C_4)алкил, или -$(NH)_r(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$, где n=2-5", можно осуществлять нагреванием смеси подходящим образом замещенного первичного амина в растворителе, таком как N-метилпирролидин, с основанием, таким как триэтиламин, при температуре от 150 до 220°C при микроволновом облучении.

Соединения формулы (Id), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9-, и R_4 представляет собой -NSO_2алкил, можно получить из соединений формулы (In), применяя подходящим образом замещенный сульфонилхлорид, такой как метансульфонилхлорид, в растворителе, таком как пиридин, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 60°C.

Соединения формулы (Ie), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9-, и R_4 представляет собой (C_1-C_4)алкокси, можно получить из соединений формулы (III) реакцией с алкоксидом, таким как метоксид натрия, в растворителе, таком как метанол, при температуре от приблизительно комнатной температуры до 100°C при микроволновом облучении.

Схема 2

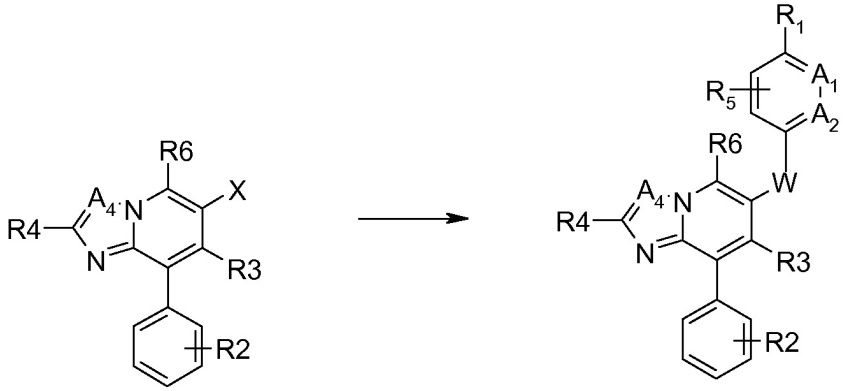


(IV) **(If)**

Соединения формулы (If), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой –NR_{17}-CO-, можно получить из соединений формулы (IV) согласно схеме 2. Стандартные условия реакции включают обработку подходящим алкилирующим агентом, таким как 1-бромметил-4-метансульфонилбензол, с основанием, таким как карбонат цезия,

в растворителе, таком как DMF, при температуре окружающей среды.

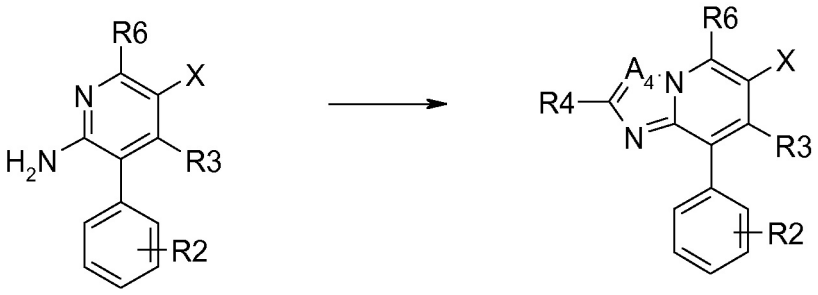
Схема 3



(V) (Ig)

Соединения формулы (Ig), т.е. соединения формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой - CR_4=N- или -CR_4=CR_9-, можно получить из соединений формулы (V), где X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как бром, йод или трифлат, применяя известные способы C-C и C-N кросс-сочетания, описанные в литературе, применяя подходящим образом функционализированную линкерную группу "W", такую как арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкилбороновая кислота/боронатный эфир, станнан или цинкат. Стандартные условия реакции состоят из применения органометаллического реагента, такого как 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил) бензонитрил, и источника палладия, такого как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), и растворителя, такого как диоксан, при температуре от 50°C до температуры кипения или больших температур, применяя микроволновое облучение.

Схема 4



(VI) (V)

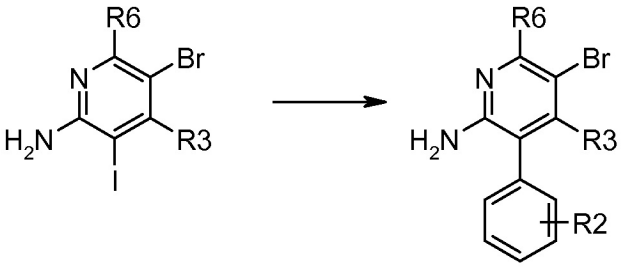
Соединения формулы (Va), т.е. соединение формулы (V), как определено выше, где R_4=NH_2 и A_4=N, можно получить из соединений формулы (VI) согласно схеме 4 реакцией с реагентом, таким как этоксикарбонилизотиоцианат, в растворителе, таком как диоксан, при комнатной температуре, после обработки гидрохлоридом гидроксиламина, в растворителе, таком как этанол или метанол, вместе с основанием, таким как диизопропилэтиламин, при повышенных температурах (≥60°C).

Соединения формулы (Vb), т.е. соединение формулы (V), как определено выше, где R_4=$NHCOCF_3$ и A_4=CH, можно получить из соединений формулы (VI) согласно схеме 4. Стандартные условия реакции включают обработку п-толуолсульфонилхлоридом в растворителе, таком как пиридин, при температуре от комнатной температуры до,

например, 80°C. Таким образом полученный промежуточный п-толуолсульфониламид можно обрабатывать основанием, таким как гидрид натрия, в растворителе, таком как DMF, и затем он может реагировать с 2-йодацетамидом и ацилирующим агентом, таким как трифторуксусный ангидрид, в растворителе, таком как DCM, при кипячении с обратным холодильником.

Соединения формулы (Vc), т.е. соединение формулы (V), как определено выше, где R_4 представляет собой метил или водород, можно получить из соединений формулы (VI), согласно схеме 4. Стандартные условия состоят из обработки (VI) хлорпропаноном или хлорацетальдегидом, в зависимости от ситуации, в растворителе, таком как этанол или MeCN, при кипячении с обратным холодильником в течение периода времени вплоть до 2 дней, давая соединения формулы (Vc). Альтернативно, соединения формулы (VI) можно обрабатывать диметилацеталем диметилформамида или диметилацеталем диметилацетамида, в зависимости от ситуации, в растворителе, таком как DMF или IPA, при температуре вплоть до 130°C, с последующей реакцией с реагентом, таким как гидрохлорид гидроксиламина или гидроксиламин-O-сульфокислота, в растворителе, таком как этанол или метанол и пиридин, при температурах в диапазоне 0°C-50°C, получая соединения формулы (Vc).

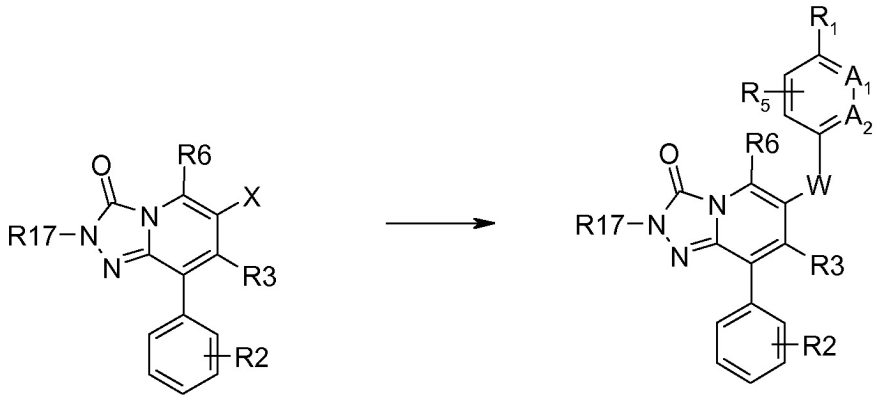
Схема 5



(VII) **(VIa)**

Соединения формулы (VIa), т.е. соединение формулы (VI), как определено выше, где X представляет собой бром, можно получить из соединений формулы (VII) согласно схеме 5, применяя известные способы катализируемого металлом C-C кросс-сочетания или другие способы, описанные в литературе, применяя партнеры по конденсации, такие как арилбороновые кислоты. Стандартные условия реакции состоят из применения органометаллического реагента, такого как 3-(трифторметил)бензолбороновая кислота, и источника палладия, такого как дихлорметан-дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроценпалладия (II), вместе с основанием, таким как водный карбонат натрия, и растворителями, такими как толуол и этанол, при температуре кипения. Соединения формулы (VII) можно получить, применяя другие способы, описанные в литературе.

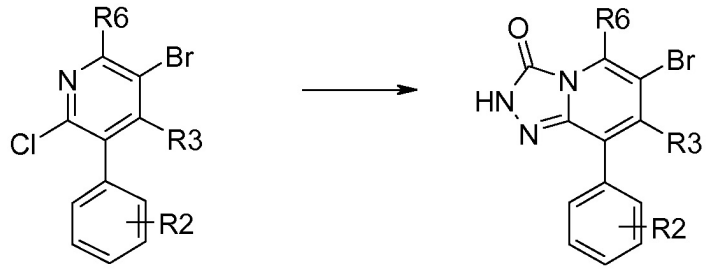
Схема 6



(VIII) (Ih)

Соединения формулы (Ih), т.е. соединение формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой $-NR_{17}CO-$, можно получить из соединений формулы (VIII) согласно схеме 6, применяя способы, описанные для превращения соединений формулы (V) в соединения формулы (Ig) на схеме 3.

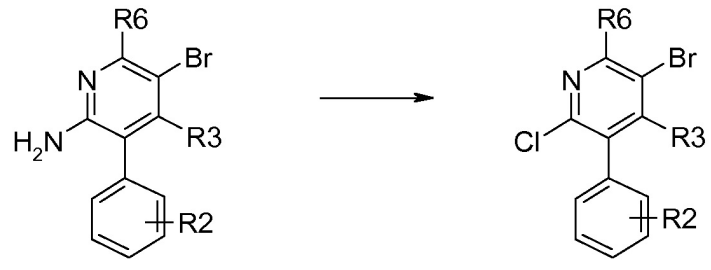
Схема 7



(IX) (VIIIa)

Соединения формулы (VIIIa), т.е. соединение формулы (VIII), как определено выше, где X представляет собой бром, можно получить из соединений формулы (IX) согласно схеме 7 реакцией с гидразингидратом в растворителе, таком как диоксан, при температуре вплоть до 100°C, с последующей реакцией с ацилирующим агентом, таким как карбонилдиимидазол, в растворителе, таком как THF.

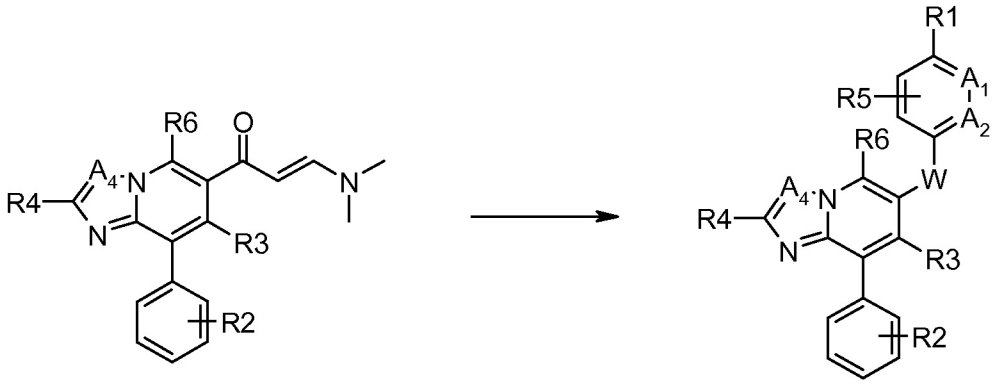
Схема 8



(VIa) (IX)

Соединения формулы (IX) можно получить из соединений формулы (VIa) стандартными условиями реакции, состоящими из применения диазотирующего агента, такого как трет-бутилнитрит, в растворителе, таком как MeCN, при температурах от комнатной температуры вплоть до 70°C и гашением источником хлорида, таким как водный раствор хлороводорода.

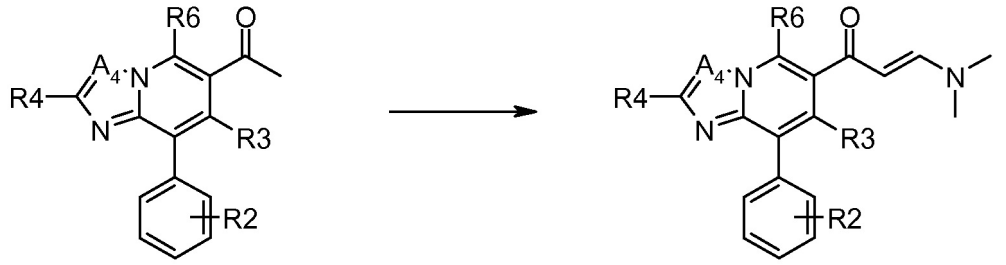
Схема 9



(XI) (Ij)

Соединения формулы (Ij), т.е. соединение формулы (I), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9-$ и, где линкер "W" представляет собой 1,5-дизамещенный пиразол, можно получить из соединений формулы (XI), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9-$, согласно схеме 9. Соединения формулы (XI) могут реагировать с подходящим образом замещенным гидразином. Стандартные условия включают нагревание соединения формулы (XI) с арил/гетероарилгидразином в кислых условиях, таких как HCl или уксусная кислота, в высококипящем спиртовом растворителе, таком как н-бутанол.

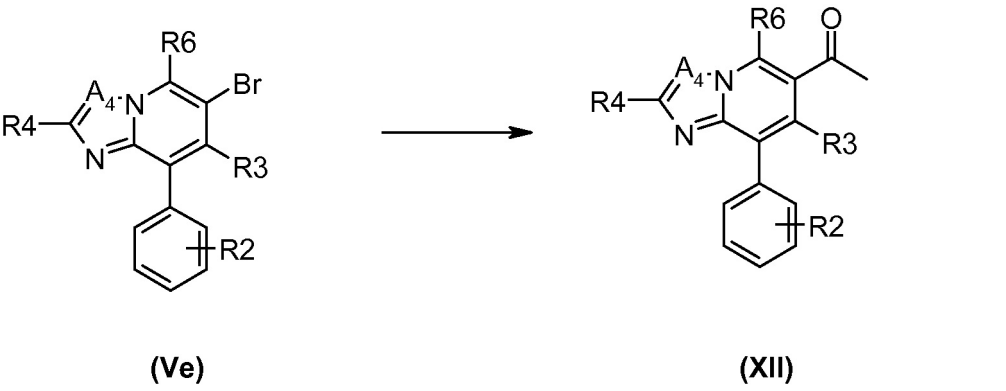
Схема 10



(XII) (XI)

Соединения формулы (XI), как определено выше, можно получить из соединений формулы (XII), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9-$, реакцией с диметилацеталем диметилформамида в условиях кипячения с обратным холодильником в высококипящем растворителе, таком как толуол.

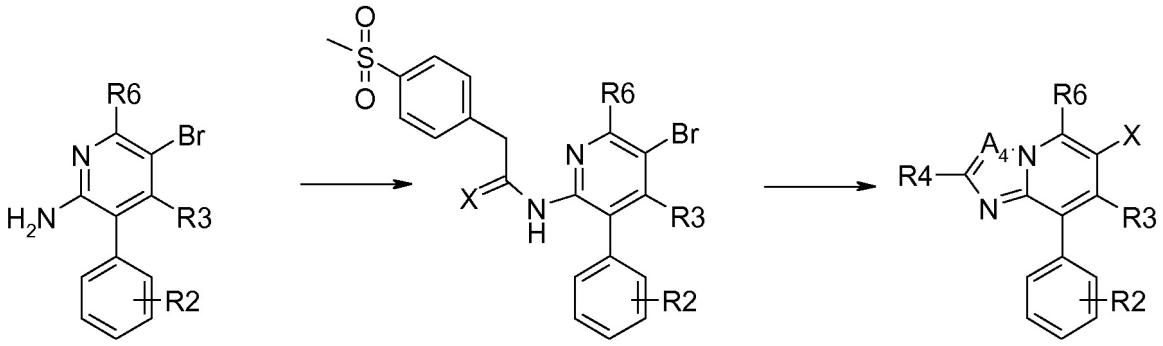
Схема 11



(Ve) (XII)

Соединения формулы (XII) можно получить из соединений формулы (Ve), т.е. соединения формулы (V), как определено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и X представляет собой бром, согласно схеме 11, применяя способы C-C кросс-сочетания, описанные в литературе. Стандартные условия реакции включают применение органометаллического реагента, такого как трибутил(1-этоксивинил)олово, и источника палладия, такого как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), в растворителе, таком как DMF, при температуре от 50°C до температуры кипения или больших температурах, применяя микроволновое облучение, с последующим гидролизом промежуточного енольного эфира водной кислотой, такой как HCl. Альтернативно, промежуточный енол можно получить из соединений формулы (Ve), применяя реакцию Хэка с 1-винилоксибутаном. Стандартные условия реакции включают применение источника палладия, такого как ацетат палладия (II), в растворителе, таком как MeCN, при температуре от 50°C до температуры кипения.

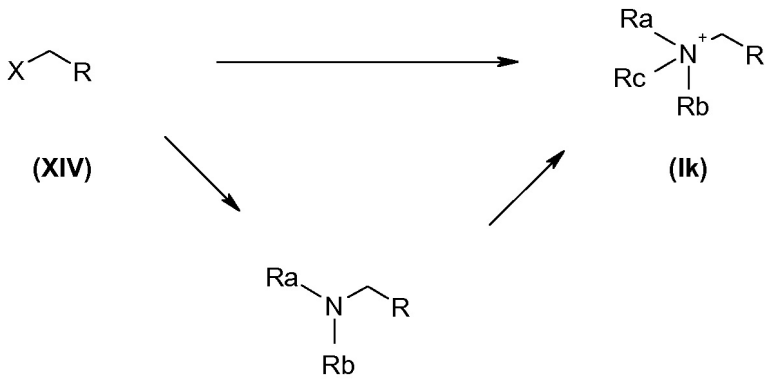
Схема 12



(VIa) **(XIII)** **(Vf)**

Соединения формулы (Vf), т.е. соединение формулы (V), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, X представляет собой бром, и R_4=CH_2PhSO_2Me, можно получить из соединений формулы (VIa), как определено выше согласно схеме 12. Стандартные условия реакции состоят из реакции (VIa) с хлорангидридом 4-(метилсульфонил)фенилуксусной кислоты в растворителе, таком как DCM, при температуре от 0°C до комнатной температуры, давая соединения формулы (XIIIa), где X=O. Соединения формулы (XIIIa), где X=O, можно превратить в соответствующие тиоамидные соединения формулы (XIIIb), где X=S, применяя тиолирующий агент, такой как реагент Лавессона, в растворителе, таком как толуол, при кипячении с обратным холодильником. Соединения формулы (XIIIc), где X=NOH, можно получить из соединений формулы (XIIIb) обработкой гидрохлоридом гидроксиламина и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как этанол, при комнатной температуре. Соединения формулы (Vf) можно получить из соединений формулы (XIIIc) суспендированием в растворителе, таком как толуол, вместе с основанием, таким как пиридин, и обработкой п-толуолсульфонилхлоридом при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 13



Соединения формулы (Im) или (Ik), т.е. соединения формулы (I), которые вводят группу (C_1-C_6)алкиленNR_aR_b или группу (C_1-C_6)алкиленN$^+R_aR_bR_c$, соответственно, в качестве заместителей, можно получить согласно схеме 13.

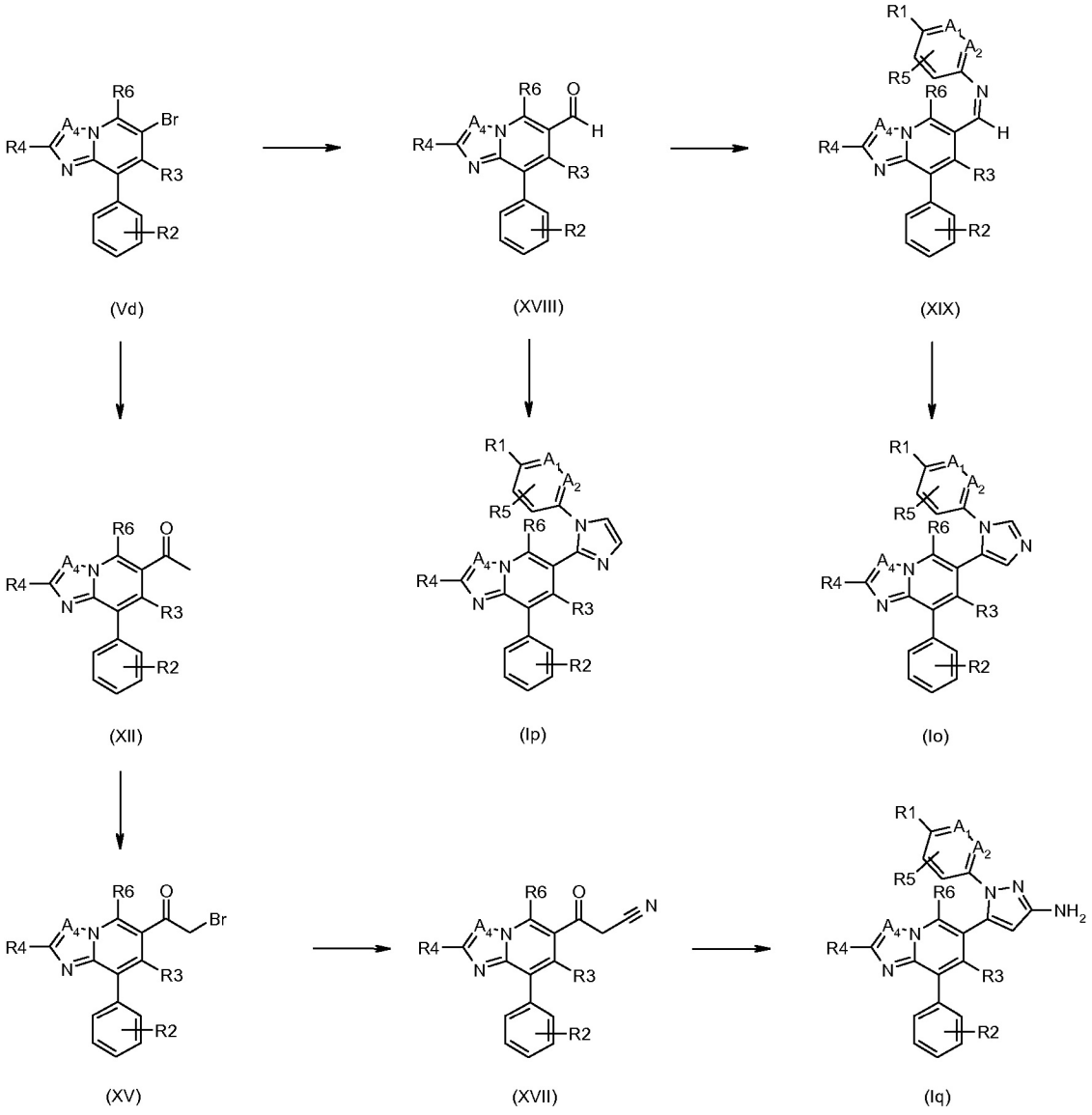
Соединения формулы (Ik) можно получить непосредственно реакцией алкилирования подходящего третичного амина $R_aR_bR_cN$, такого как триметиламин или диметилпиперазин, соединением формулы (XIV), где X представляет собой подходящую уходящую группу (X=Cl, Br, I, тозилат и т.д.), и группа -CH_2R представляет собой часть соединения формулы (Ik), остающуюся вне его замещения группой (C_1-C_4)алкиленN$^+R_aR_bR_c$. Стандартные условия могут включать нагревание третичного амина в растворителе, таком как этанол или THF, при повышенных температурах 60°C-150°C, применяя микроволновое облучение.

Альтернативно, превращение соединений формулы (XIV) в соединения формулы (Ik) можно осуществлять через образование третичного амина (Im), где Ra и Rb≠H. Третичные аминовые соединения формулы (Im) можно получить из соединений формулы (XIV) реакцией с вторичным амином R_aR_bNH. Стандартные условия реакции включают применение основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, в растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. Превращение соединений формулы (Im), где R_a и R_b≠ H, в соединения формулы (Ik), можно осуществлять, применяя метилирующие агенты, такие как метилбромид, метилйодид или метилбензолсульфонат. Стандартные условия реакции состоят из применения растворителя, такого как MeCN или ацетон, при температуре от комнатной температуры до 60°C при стандартном или микроволновом нагревании.

Более того, первичные и вторичные аминовые соединения формулы (Im) можно также получить из соединений формулы (XIV) реакцией с аммиаком или подходящим первичным амином R_aNH_2, соответственно, получая первичный амин или вторичный амин.

Специалисты в данной области техники могут также получить следующие соединения, показанные на схемах 14-17.

Схема 14



Соединения формулы (Iq), (Io) и (Ip), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить согласно схеме 14. Соединения формулы (Io) можно также получить согласно схеме 4. Соединения формулы (XV), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XII), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, обработкой подходящим бромирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS) или бром. Стандартные условия включают перемешивание (XII) с NBS в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре окружающей среды. Соединения формулы (XVII), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XV) нуклеофильным замещением бромида цианидом. Стандартные условия включают перемешивание соединения (XV) с цианидом металла, таким как цианид натрия или калия, в подходящем растворителе, таком как вода или DMF, при температуре окружающей среды. Соединения формулы (Iq) можно получить из соединений формулы (XVII). Стандартные условия включают перемешивание (XVII) с требуемым арилгидразином в

высококипящем растворителе, таком как н-бутанол, при температурах кипячения.

Соединения формулы (XVIII), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd), т.е. соединения формулы (V), как определено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, карбонилированием, катализируемым палладием. Стандартные условия включают нагревание арилбромида с формиатом натрия и газообразным монооксидом углерода (при атмосферном давлении или давлениях вплоть до 150 фунтов/кв.дюйм) в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2(PPh_3)_2Cl_2$ в высококипящем растворителе, таком как DMF, при температурах 100°C-150°C. Соединения формулы (XIX), где A_3--A_4 представляет собой -R_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XVIII); стандартные условия включают перемешивание соединения (XVIII) с требуемым анилином, например, п-цианоанилином, в присутствии сильной кислоты, такой как п-толуолсульфокислота, в высококипящем растворителе, таком как толуол, при условиях, которые азеотропно удаляют воду, таких как аппарат Дина-Старка. Соединения формулы (Io) можно получить из соединений формулы (XIX) реакцией с тозилметилизоцианидом (TOSMIC) (смотри EP 1424329 относительно репрезентативного способа). Стандартные условия реакции включают перемешивание в растворителе, таком как диметоксиэтан, при температуре окружающей среды.

Соединения формулы (Ip) можно получить из соединений формулы (XVIII). Стандартные условия включают перемешивание требуемого анилина, например, п-цианоанилина, с глиоксалем в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре окружающей среды, с последующим добавлением соединения (XVIII) и хлорид аммония и перемешиванием при кипячении с обратным холодильником в присутствии сильной кислоты, такой как фосфорная кислота (смотри WO 2008/54584 относительно репрезентативного способа).

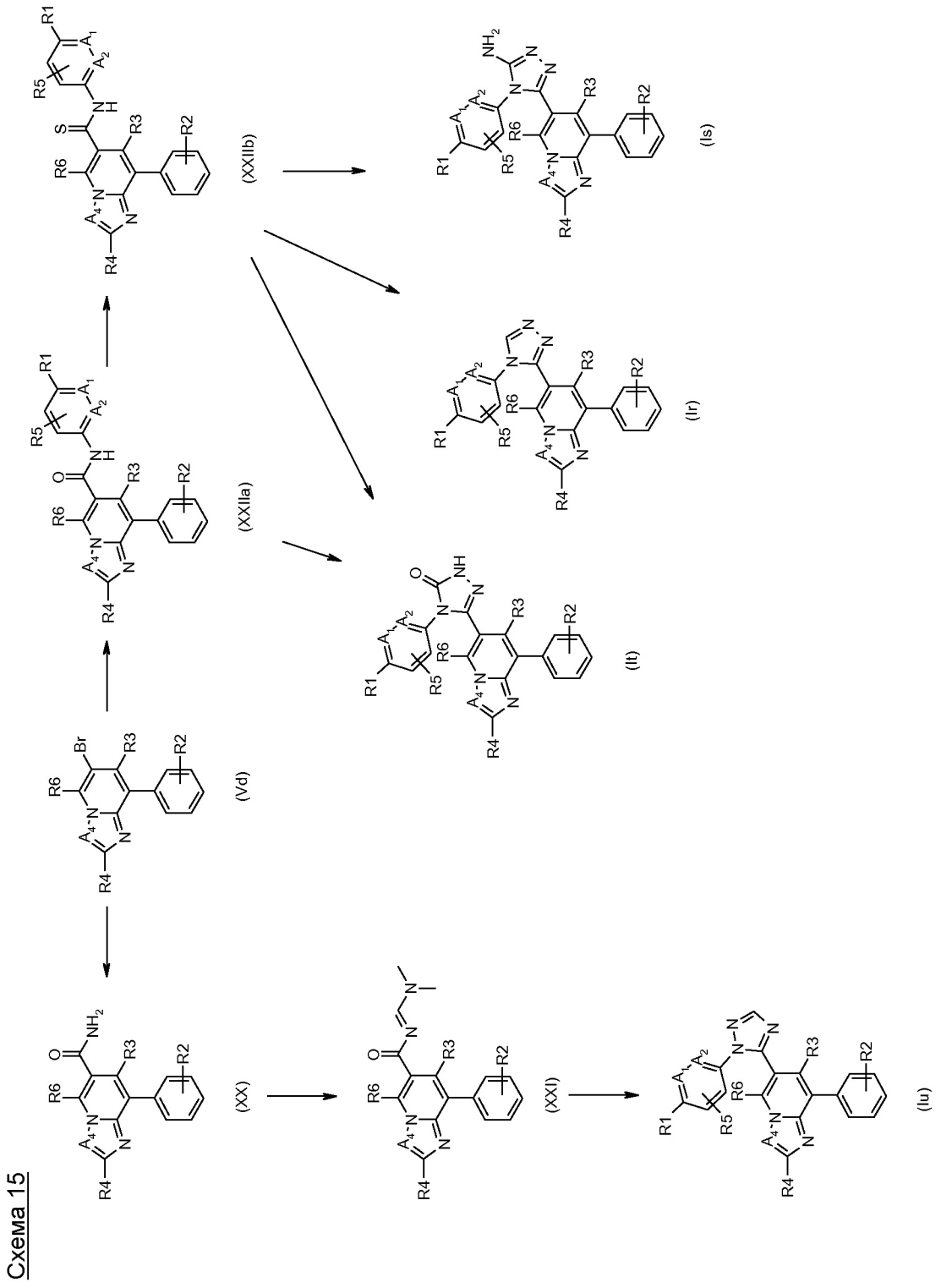


Схема 15

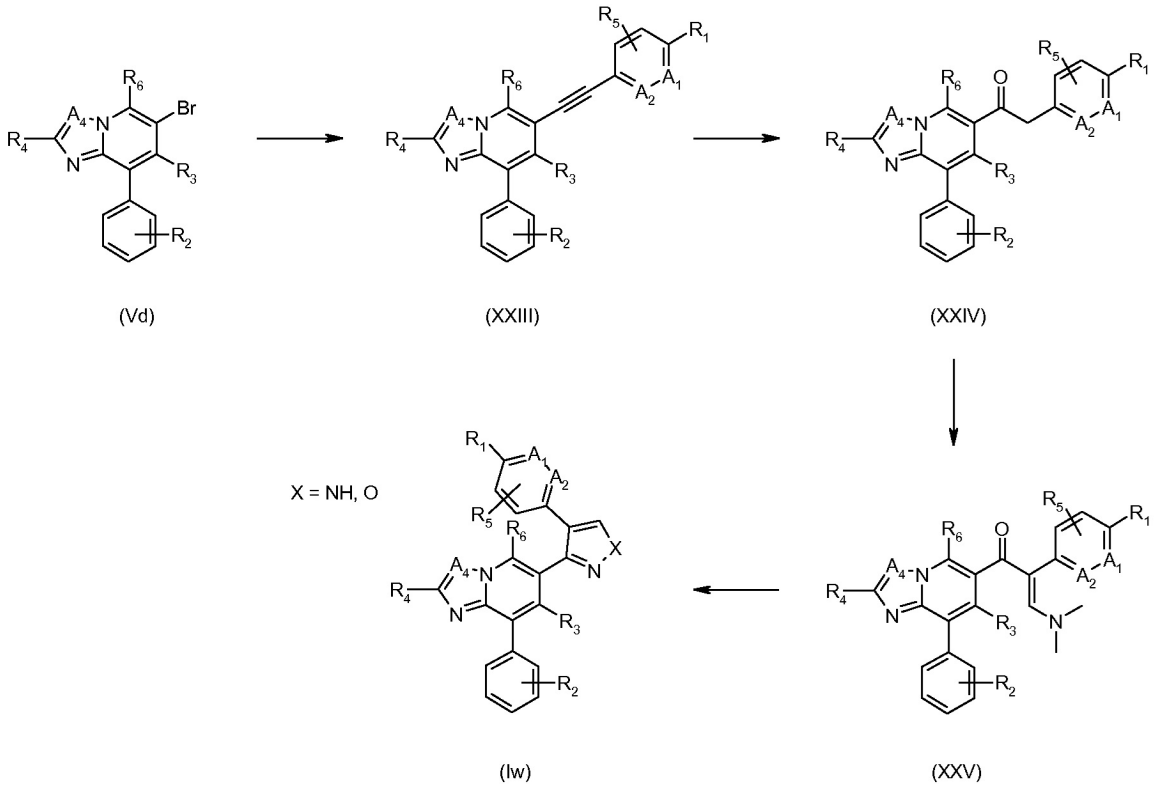
Соединения формулы (Iu), (Ir), (Is) и (It), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd), как определено выше согласно схеме 15. Соединения формулы (XX), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) карбонилированием, катализируемым палладием. Стандартные условия включают микроволновое нагревание смеси (XX) и гидрохлорида

гидроксиламина в присутствии подходящего карбонила металла, такого как гексакарбонил молибдена, подходящей системы палладиевый катализатор/лиганд, такой как транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил]дипалладий(II)/три-трет-бутилфосфин (катализатор Херрманна-Беллера), и подходящего основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при температурах 120°C-150°C. Соединения формулы (XXI), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XX) реакцией с одним углеродным нуклеофилом, таким как диметилацеталь диметилформамида (DMF-DMA). Стандартные условия включают нагревание (XX) с DMF-DMA в подходящем растворителе, таком как THF, при температурах 80-100°C, применяя микроволновое облучение. Соединения формулы (Iu) можно получить из соединений формулы (XXI) нагреванием с подходящим арилгидразином, таким как п-цианофенилгидразин, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, при температурах 80-100°C, применяя микроволновое облучение (смотри US 4259504 относительно репрезентативного способа).

Соединения формулы (XXIIa), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) карбонилированием, катализируемым палладием. Стандартные условия включают микроволновое нагревание смеси (Vd) и подходящего анилина, такого как п-цианоанилин, в присутствии подходящего карбонила металла, такого как гексакарбонил молибдена, подходящей системы палладиевый катализатор/лиганд, такой как транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил]дипалладий(II)/три-трет-бутилфосфин, и подходящего основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при температурах 120°C-150°C. Соединения формулы (XXIIb), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIIa), с последующей обработкой реагентом Лавессона в подходящем растворителе, таком как THF, при температурах 80-100°C. Альтернативно, соединения формулы (XXIIb) можно получить из соединений формулы (Vd) обработкой подходящим органолитиевым реагентом, таким как н-бутиллитий, в подходящем растворителе, таком как THF, при температурах -78°C-0°C, и обработкой полученного в результате аниона подходящим изотиоцианатом, таким как п-цианофенилизотиоцианат, при температурах -78°C-0°C. Соединения формулы (Ir) можно получить из соединений формулы (XXIIb) реакцией с подходящим образом замещенным гидразином. Стандартные условия включают нагревание (XXIIb) с гидразидом муравьиной кислоты в подходящем растворителе, таком как DMF, при температуре кипячении (150-160°C) (See J. Med. Chem. 2006, 49 (14), 4044 относительно репрезентативного способа). Соединения формулы (Is) можно получить из соединений формулы (XXIIb) реакцией с гидразингидратом в подходящем растворителе, таком как этанол, при температурах 50-70°C, с последующей циклизацией с бромцианом в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре окружающей среды (See Biorg.Med. Chem. Letters 1998, 8 (22), 3153 относительно репрезентативного способа). Соединения формулы (It) можно получить из соединений формулы (XXIIb) реакцией с подходящим образом замещенным гидразином. Стандартные условия включают нагревание (XXIIb) с метилгидразинокарбоксилатом в присутствии хлорида ртути (II) и подходящего основания, такого как пиридин, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при температуре кипения (смотри US 2008/125587 относительно репрезентативного способа). Альтернативно соединения

формулы (It) можно получить из соединений формулы (XXIIa) обработкой подходящим хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, при температурах от комнатной температуры до температуры кипения. Полученный в результате имидат можно превратить в соединения формулы (It) обработкой подходящим гидразидом, таким как этиловый эфир гидразинкарбоновой кислоты, с последующей циклизацией с подходящим основанием, таким как метоксид натрия.

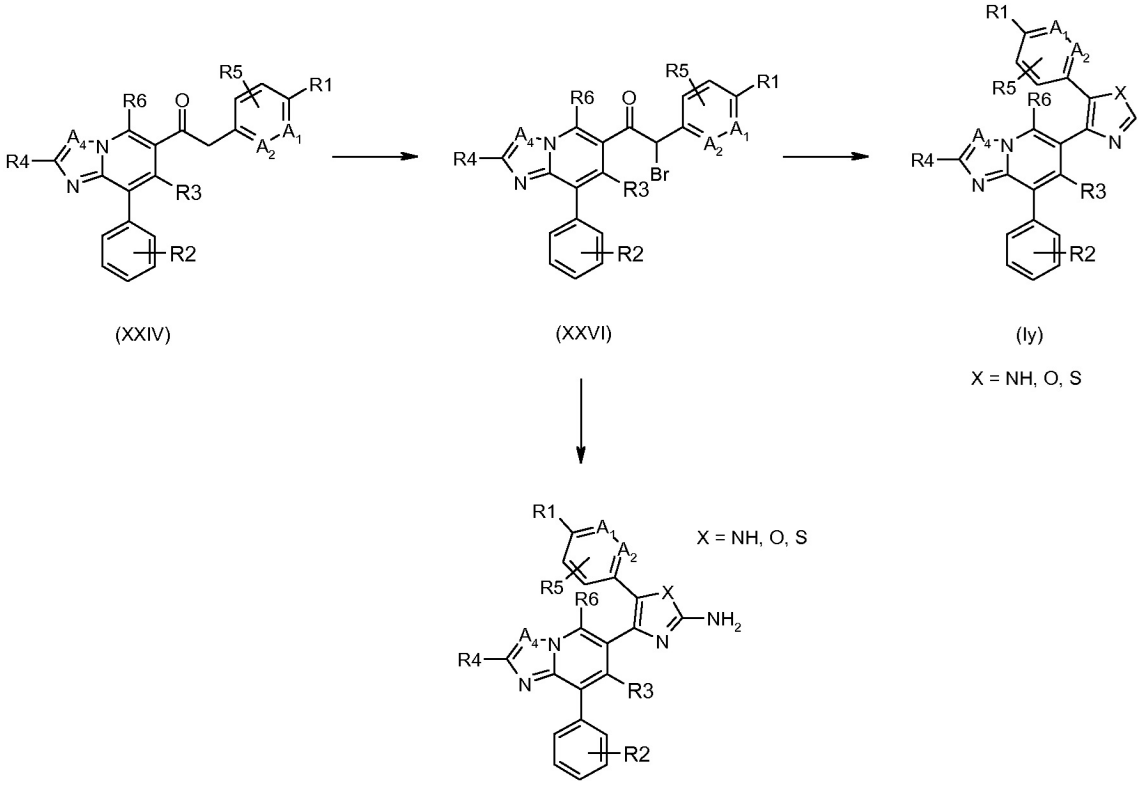
Схема 16



Соединения формулы (Iw), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) согласно схеме 16. Соединения формулы (XXIII), где A_3--A_4 представляет собой -R_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) сочетанием по Соногашира. Стандартные условия реакции включают перемешивание (Vd) с подходящим образом замещенным алкином, таким как п-цианофенилацетилен в присутствии йодида меди (I) и подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как THF, при температурах от температуры окружающей среды до 60°C. Соединения формулы (XXIV), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIII) гидролизом. Стандартные условия включают нагревание (XXIII) в подходящем растворителе, таком как муравьиная кислота, применяя микроволновое облучение при температурах 100-120°C. Соединения формулы (XXV), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIV) обработкой одним углеродным нуклеофилом, таким как диметилацеталь диметилформамида (DMF-DMA). Стандартные условия включают нагревание (XXIV) с DMF-DMA в подходящем растворителе, таком как THF, при

температурах 80-100°C, применяя микроволновое облучение. Соединения формулы (Iw) можно получить из соединений формулы (XXV) обработкой гидроксиламином (где X=O) или гидразином (где X=NH). Стандартные условия включают нагревание (XXV) с соответствующим нуклеофилом в подходящем растворителе, таком как этанол, при температурах 80-100°C, применяя микроволновое облучение (для X=O, смотри Eur. J. Med. Chem. 2010, 45 (11), 4887; для X=NH, смотри WO 2009/137538, что касается репрезентативных способов).

Схема 17



Соединения формулы (Iy) и (Iv), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIV), как определено выше согласно схеме 17. Соединения формулы (XXVI), где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{i2}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIV) обработкой подходящим бромирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS) или бром. Стандартные условия включают перемешивание (XXIV) с бромом в присутствии уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре окружающей среды. Соединения формулы (Iy), где X=NH, можно получить из (XXVI) обработкой формамидом. Стандартные условия включают перемешивание (XXVI) с формамидом в подходящем растворителе, таком как вода, при температурах кипения растворителя. Соединения формулы (Iy), где X=O, можно получить из (XXVI) обработкой муравьиной кислотой. Стандартные условия включают нагревание (XXVI) с муравьиной кислотой в присутствии формиата аммония при температуре кипения. Соединения формулы (Iy), где X=S, можно получить из (XXVI) обработкой пентасульфидом фосфора (P_2S_5) и формамидом. Стандартные условия включают нагревание (XXVI) с P_2S_5 и формамидом

в подходящем растворителе, таком как толуол, при температуре кипения (для X=O, смотри J. Med. Chem. 2005, 48 (6), 1849; для X=NH, смотри US 4576958; для X=S смотри US4451471, что касается репрезентативных способов).

Соединения формулы (Iv), где X=NH, можно получить из (XXVI) обработкой N-ацилгуанидином. Стандартные условия включают перемешивание (XXVI) с N-ацилгуанидином в подходящем растворителе, таком как DMF, при температуре окружающей среды, с последующим деацетилированием полученного в результате продукта сильной кислотой, обычно серной кислотой, в подходящем растворителе, обычно смеси метанол/вода, при температурах кипения. Соединения формулы (Iv), где X=O, можно получить из (XXVI) обработкой мочевиной. Стандартные условия включают перемешивание (XXVI) с мочевиной в подходящем растворителе, таком как DMF, при температурах кипения. Соединения формулы (Iv), где X=S, можно получить из (XXVI) обработкой тиомочевиной. Стандартные условия включают перемешивание (XXVI) с тиомочевиной в подходящем растворителе, таком как этанол, нагревание до 100-120°C, применяя микроволновое облучение (для X=O, смотри Chemissche Berichte 1959, 1944; для X=NH, смотри J. Med. Chem. 2011, 54 (3), 472; для X=S, смотри Tet. Letters 2006, 5171, что касается репрезентативных способов).

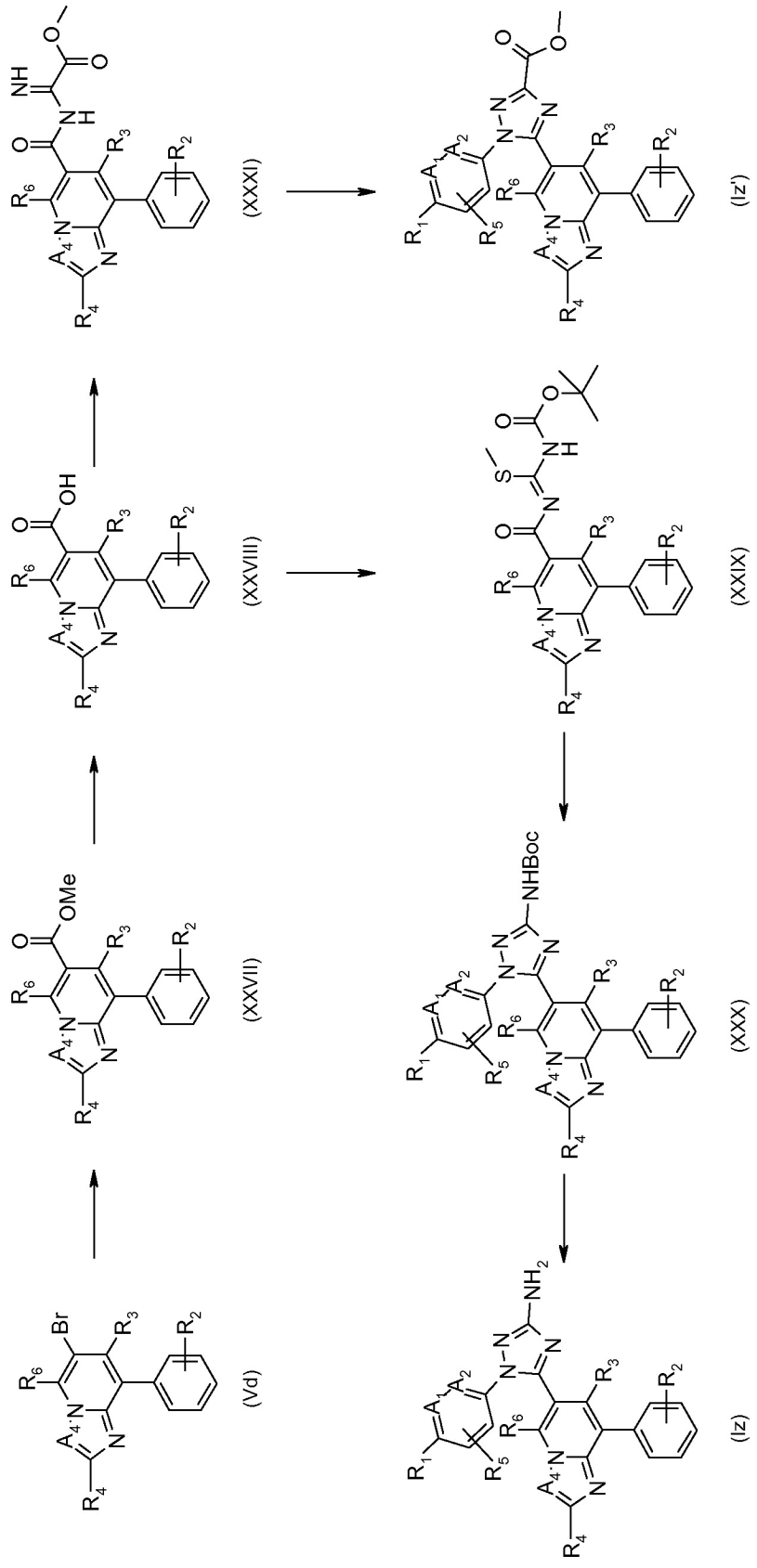


Схема 18

Соединения формулы (Iz), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой -CR_4=N- или -CR_4=CR_9, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) согласно схеме 18.

Соединения формулы (XXVII), где A_3--A_4 представляет собой -R_4=N- или -CR_4=CR_9, и

R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (Vd) карбонилированием, катализируемым палладием. Стандартные условия включают микроволновое нагревание (Vd) в присутствии подходящего карбонила металла, такого как гексакарбонил молибдена, подходящей системы палладиевого катализатора/лиганда, такой как транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил] дипалладий(II)/три-трет-бутилфосфин (катализатор Херрманна-Беллера), и подходящего основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как MeCN/метанол, при температурах 120°C-150°C. Соединения формулы (XXVIII), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9$, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXVII) гидролизом, например, гидроксидом лития, в растворителях, таких как THF и вода. Соединения формулы (XXIX), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9$, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXVIII) образованием амида, применяя подходящим образом замещенную тиомочевину и конденсирующий агент, такой как HATU, в растворителе, таком как THF, вместе с основанием, таким как триэтиламин, при температуре от комнатной температуры до 80°C. Соединения формулы (XXX), где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9$, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно получить из соединений формулы (XXIX) реакцией с подходящим образом замещенным гидразином. Стандартные условия включают нагревание (XXIX) с арилгидразином в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, при 80°C. Соединения формулы (Iz) можно получить из соединений формулы (XXX) ацетилированием, применяя ацетилхлорид в растворителе, таком как THF, с основанием, таким как триэтиламин, с последующим деблокированием, применяя кислоту, такую как TFA, в растворителе, таком как DCM, при комнатной температуре или деблокированием (XXX) непосредственно без стадии ацетилирования.

Соединения формулы (Iz'), т.е. соединения формулы (I), как представлено выше, где A_3--A_4 представляет собой $-CR_4=N-$ или $-CR_4=CR_9$, и R_4 представляет собой NH_2 или $NHCOR_{12}$ группу, можно также получить из соединений формулы (Vd) согласно схеме 18. Соединения формулы (XXXI) можно получить из соединений формулы (XXVIII) реакцией с подходящим образом замещенным амидином, таким как метиловый эфир аминоиминоуксусной кислоты. Стандартные условия включают обработку (XXVIII) амидином в присутствии подходящего конденсирующего агента, такого как HATU, применяя основание, такое как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. Соединения формулы (Iz') можно получить из соединений формулы (XXXI) реакцией с подходящим образом замещенным арилгидразином, таким как 4-гидразинобензонитрил, в растворителе, таком как уксусная кислота, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Наконец, соединения формулы (Iq), (Io), (Ip), (Iu), (Ir), (Is), (It), (Iw), (Iv), (Iy), (Iz) и (Iz'), где $R_4=NH_2$, можно получить из соответствующих соединений формулы (Iq), (Io), (Ip), (Iu), (Ir), (Is), (It), (Iw), (Iv), (Iy), (Iz) и (Iz'), где R_4=ацильная группа (или другая подходящая защитная группа) гидролизом в подходящих кислых или основных условиях. Стандартные основные условия включают перемешивание соединений формулы (Iq), (Io), (Ip), (Iu), (Ir), (Is), (It), (Iw), (Iv), (Iy), (Iz) и (Iz'), где R_4=ацетил, в подходящем растворителе, таком как метанол, с основанием, таким как карбонат калия, при температуре окружающей среды. Кроме того, превращение соединений формулы (Iq),

(Io), (Ip), (Iu), (Ir), (Is), (It), (Iw), (Iv), (Iy), (Iz) и (Iz'), где R_4=NH_2, в соединения, где R_4=-$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -NHCOO-R_{13}, -NHCONH-R_{14}, -NSO_2алкил и -$(NH)_r(CH_2)CONR_{15}R_{16}$, можно осуществлять согласно схеме 1. Превращение данных соединений, содержащих подходящую уходящую группу (X=Cl, Br, I, тозилат и т.д.), в аминовые или четвертичные аминовые соединения можно осуществлять согласно схеме 13.

Согласно подходящему приспособлению схем/способов получения или экспериментальных способов, приводимых в настоящем изобретении, которые известны специалисту в данной области техники, можно получить следующие соединения:

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-[3-(пиперидин-4-иламино)пропил]мочевина;

4-{5-[2-{3-[(азетидин-3-илметил)амино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил;

4-{5-[7-метил-2-[3-(пиперидин-4-иламино)пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропил}мочевина;

4-{5-[2-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил;

4-{5-[7-метил-2-[3-(4-метиламинопиперидин-1-ил)-пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-[2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)этил]мочевина;

N-[6-[4-(4-цианофенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид;

4-{5-[7-метил-2-[2-(пиперидин-4-иламино)этиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил;

4-{3-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-оксо-1,5-дигидро-[1,2,4]триазол-4-ил}бензонитрил;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(R)-пиперидин-3-илмочевина;

формиат {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

формиат (3-{2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]этансульфонил}пропил)триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-диметиламинопропионамид;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-диметиламинопропане-1-сульфонил)пропионамид;

3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-1-(3-диметиламинопропил)-1-метилмочевина;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(S)-пиперидин-3-илмочевина;

формиат {3-[6-[5-карбокси-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}

триметиламмония;

бромид {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил} триметиламмония;

формиат карбоксиметил-(3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил) диметиламмония;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-метиламинопропил)мочевина;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-диметиламинопропил)мочевина;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-гуанидинопропионамид;

бромид {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил} триметиламмония;

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-имидазол-2-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-гидроксибутирамид;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамид;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-гидроксипропионамид;

N-[6-[2-(5-цианопиридин-2-ил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид;

N-[6-[3-(4-цианофенил)-3H-имидазол-4-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид;

N-[6-[5-амино-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид;

метиловый эфир 5-[2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]-1-(4-цианофенил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]сукцинамид;

N-[6-[5-ацетиламино-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид; и

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-N'-(2-диметиламино-этил)-N'-метилсукцинамид.

Общие экспериментальные данные

ЯМР спектры получали на Varian Unity Inova 400 спектрометре с 5 мм инверсионным датчиком тройного резонанса, функционирующим при 400 МГц, или на Bruker Avance DRX 400 спектрометре с 5 мм инверсионным датчиком тройного резонанса TXI, функционирующим при 400 МГц, или на Bruker Avance DPX 300 спектрометре со стандартным 5 мм двухчастотным датчиком, функционирующим при 300 МГц. Сдвиги даны в ppm относительно тетраметилсилана. Применяют следующие сокращения: ушир.=уширенный сигнал, с=синглет, д=дуплет, дд=дуплет дуплетов, т=триплет, тд= триплет дуплетов, кв.=квартет, м=мультиплет. ЯМР анализ соединений, очищенных ВЭЖХ, показывал различные количества эквивалентов муравьиной кислоты (не

описано).

Очистка хроматографией относится к очистке, применяя CombiFlash® Companion систему очистки или Biotage SP1 систему очистки, где продукты очищали, применяя Isolute® SPE Si II картридж, 'Isolute SPE Si картридж' относится к предварительно заполненной полипропиленовой колонке, содержащей несвязанный активированный силикагель с нерегулярными частицами со средним размером 50 мкм и относительной пористостью 60Å. Что касается альтернативной очистки, где применяют Isolute® SCX-2 картридж, 'Isolute® SCX-2 картридж' относится к предварительно заполненной полипропиленовой колонке, содержащей сильный катионнообменный сорбент на основе неэндкеппированного силикагеля, функционализированного пропилсульфокислотой. Аналогично, где продукты очищают 'Isolute® PE-AX картриджем', это относится к предварительно заполненной полипропиленовой колонке, содержащей сорбент на основе силикагеля с химически присоединенной четвертичной аммониевой функциональной группой.

При применении тонкослойной хроматографии (ТСХ), она относится к ТСХ на силикагеле, применяя пластинки, обычно силикагель на пластинках 3×6 см из алюминиевой фольги с флуоресцентным индикатором (254 нм), (например, Fluka 60778). Все растворители и покупные реагенты применяли в полученном виде.

Соединения, очищенные препаративной ВЭЖХ, очищали, применяя C_{18}-обращено-фазовую колонку (100×22,5 мм в.д. Genesis колонку с размером частиц 7 мкм или 250×21,2 мм в.д. Gemini колонку с размером частиц 5 мкм), или Phenyl-cHexyl колонку (250×21,2 мм в.д. Gemini колонку с размером частиц 5 мкм), УФ детекция при 220, 230 или 254 нм, поток 10-20 мл/мин, элюируя градиентами 95-5 - 5-95% вода/ацетонитрил или вода/MeOH, содержащими 0,1% TFA или 0,1% муравьиную кислоту. Фракции, содержащие требуемый продукт (обнаруженный ТСХ и/или LCMS анализом), объединяли, органическую часть удаляли упариванием, и оставшуюся водную фракцию лиофилизовали, получая конечный продукт. Реакции не проводили в инертной атмосфере, если специально не указано.

Микроволновые эксперименты осуществляли, применяя Biotage Initiator 60™, в котором применяют одномодовый резонатор и настройку нестационарного поля. Можно получать температуры 40-250°C, и можно достигать давлений вплоть до 30 бар.

Названия соединения получали, применяя Autonom 2000 модуль в MDL ISIS™/Draw 2.5 SP2 программном обеспечении.

Условия аналитической LC-MS

СПОСОБ 1

Измерительные приборы	HP1100 (бинарный насос/PDA детектор)+Platform LC масс-спектрометр		
Колонка	Phenomenex Luna C_{18} 3 мкм, 30×4,6 мм		
Подвижная фаза A	0,1% водная муравьиная кислота		
Подвижная фаза B	0,1% муравьиная кислота в MeCN		
Поток	2,0 мл/мин		
Программа градиента	Время (мин)	%A	%B
	0,0	95	05
	0,5	95	05
	4,5	05	95
	5,5	05	95
	6,0	95	05
Образец	Введение 20 мкл (открытый доступ)		

Детекторы	УФ, диодная матрица, 190-450 нм
	MS, масс 160-1000 (или 100-800, или 160-1300) в ES+ и ES- (200 мкл/мин, поданные в MS)
	Sedex 85 испарительный нефелометрический детектор

СПОСОБ 2

Измерительные приборы	HP1050 (насос для четырехкомпонентных смесей/PDA детектор)+Platform II масс-спектрометр		
Колонка	Phenomenex Luna C_{18} 3 мкм, 30×4,6 мм		
Подвижная фаза A	0,1% водная муравьиная кислота		
Подвижная фаза B	0,1% муравьиная кислота в MeCN		
Поток	2,0 мл/мин		
Программа градиента	Время (мин)	%A	%B
	0,0	95	05
	0,3	95	05
	4,3	05	95
	5,3	05	95
	5,8	95	05
	6,0	95	05
Образец	Введение 20 мкл (открытый доступ)		
Детекторы	УФ, диодная матрица, 190-450 нм		
	MS, масс 160-1000 (или 100-800, или 160-1300) в ES+ и ES- (200 мкл/мин, поданные в MS)		
	Sedex 85 испарительный нефелометрический детектор		

СПОСОБ 3

Измерительные приборы	Acquity UPLC (бинарный насос/PDA детектор)+ZQ масс-спектрометр		
Колонка	ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 мкм, 100×2,1 мм, поддерживаемая при 40°C		
Подвижная фаза A	0,1% водная муравьиная кислота		
Подвижная фаза B	0,1% муравьиная кислота в MeCN		
Поток	0,4 мл/мин		
Программа градиента	Время (мин)	%A	%B
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Образец	Введение 2 мкл 0,5 мг/мл раствора в подходящем растворителе при 20°C		
Детекторы	УФ, диодная матрица 200-500 нм		
	MS, масс 100-800 (или -1500) в ES+ и ES- (не подается в MS)		
Анализ данных	Площадь пика в процентах (APCT) с параметром интегрирования 0,2% (относительные)		

СПОСОБ 4

Измерительные приборы	Acquity UPLC (бинарный насос/PDA детектор)+ZQ масс-спектрометр		
Колонка	ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 мкм, 100×2,1 мм, поддерживаемая при 40°C		
Подвижная фаза A	0,1% водная муравьиная кислота		
Подвижная фаза B	0,1% муравьиная кислота в MeCN		
Поток	0,4 мл/мин		
Программа градиента	Время (мин)	%A	%B
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Образец	Введение 2 мкл 0,5 мг/мл раствора в подходящем растворителе при 20°C		

Детекторы	УФ, диодная матрица 200-500 нм
	MS, масс 100-800 (или -1500) в ES+ и ES- (не подается в MS)
Анализ данных	Площадь пика в процентах (APCT) с параметром интегрирования 0,2% (относительные)

СПОСОБ 5

Измерительные приборы	Waters (1525 бинарный насос/PDA детектор)+Waters ZMD масс-спектрометр		
Колонка	Phenomenex Luna C18(2) 3 мкм, 30×4,6 мм		
Подвижная фаза A	0,1% водная муравьиная кислота		
Подвижная фаза B	0,1% муравьиная кислота в MeCN		
Поток	2,0 мл/мин		
Программа градиента	Время (мин)	%A	%B
	0,0	95	05
	0,5	95	05
	4,5	05	95
	5,5	05	95
	6,0	95	05
Образец	Введение 20 мкл (открытый доступ)		
Детекторы	УФ, диодная матрица, 190-450 нм		
	MS, масс 160-1000 (или 100-800, или 160-1300) в ES+ и ES- (200 мкл/мин, поданные в MS)		
	Sedex 65 испарительный нефелометрический детектор		

Сокращения

водн. = водный; набл. = наблюдаемый; ушир. (NM) = уширенный синглет; °C = градусы Цельсия; $CDCl_3$ = дейтерированный хлороформ; DCM = дихлорметан/хлористый метилен; д (ЯМР) = дуплет; дд (ЯМР) = дуплет дуплетов; DAD = диодно-матричная детекция (LCMS); DIPEA = диизопропилэтиламин; DMF = N,N-диметилформамид; DMSO = диметилсульфоксид; DMSO-d_6 = дейтерированный диметилсульфоксид; Et = этил; EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; Пр. = пример; г = грамм; ЯМР = ядерный магнитный резонанс; HATU = гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония; HCl = хлористоводородная кислота; ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; ч = час (часов); Гц = Герц; IMS = промышленный метиловый спирт (3-5% метанол в этаноле); Int = промежуточный; IPA = изопропиловый спирт; iPr = изопропил; K_2CO_3 = карбонат калия; реагент Лавессона = 2,4-бис(4-Метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид; LC-MS = хромато-масс-спектрометрия; м (ЯМР) = мультиплет; M = молярность (концентрация); MeBr = бромметан; MeCN = ацетонитрил; MeOH = метанол; мг = миллиграмм; $MgSO_4$ = сульфат магния; МГц = Мегагерц; мин = минуту (минуты); ммоль = миллимоль; мол = моли; N = нормальная (концентрация); Na_2SO_4 = сульфат натрия; NaOMe = метоксид натрия; NH_3 = аммиак; NMP = N-Метил 2-пирролидон; Pr = н-пропил; кв. (ЯМР) = квартет; квин. (ЯМР) = квинтет; Rf = фактор удерживания (ТСХ); RT = комнатная температура (температура окружающей среды); Rt = время удерживания (LCMS или ВЭЖХ); с (ЯМР) = синглет; SCX-2 = сильная катионнообменная смола; т (ЯМР) = триплет; TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран; ТСХ = тонкослойная хроматография; δ = величина химического сдвига в частях на миллион относительно тетраметилсилана.

Подробные пути и способы получения для конкретных примеров показаны в примерах 1-61.

Примеры 62-97 получали согласно способам, описанным выше, и приводили их ^{1}H ЯМР и LCMS данные.

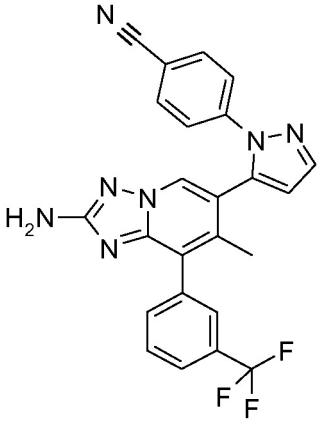
В способах, которые следуют далее, после каждого исходного соединения приводят ссылку на номер соединения. Это делают только для того, чтобы помочь специалисту

в данной области техники. Исходное соединение не обязательно получено из партии, на которую ссылаются.

При ссылке на применение "подобного" или "аналогичного" способа, как ясно специалисту в данной области техники, данный способ может включать незначительные изменения, например, температуры реакции, количества реагента/растворителя, продолжительности реакции, условий обработки или условий хроматографической очистки.

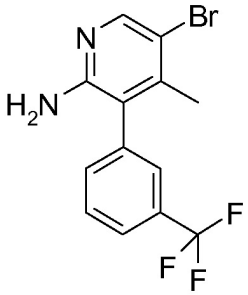
Пример 1

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил|бензонитрил



Стадия 1

5-Бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 1)

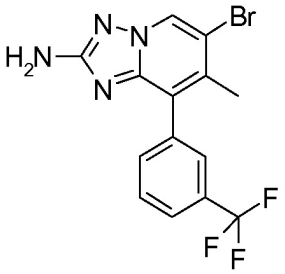


5-Бром-3-йод-4-метилпиридин-2-иламин (20,0 г, 63,9 ммоль) и 3-(трифторметил) бензолбороновую кислоту (12,73 г, 67,0 ммоль) смешивали с карбонатом натрия (2 М, 160 мл, 320 ммоль), толуолом (570 мл) и IMS (190 мл) и дегазировали. Добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) -дихлорметан (3,13 г, 36,83 ммоль), и реакционную смесь дегазировали снова перед кипячением с обратным холодильником в течение 2 часов. Вторую реакцию осуществляли в 1,08-кратном масштабе. Две порции объединяли, и растворитель удаляли в вакууме, и полученную в результате смесь распределяли между DCM и водой. Органическую фазу отделяли и промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией через слой силикагеля, элюируя градиентом 5-30% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде бежевого твердого остатка (34,6 г).

LC-MS (способ 1): Rt=3,30 минуты, m/z=331/333 $[M+H]^+$.

Стадия 2

6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 2)

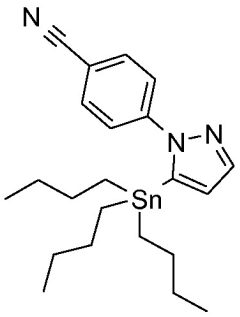


5-Бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 1, 12,0 г, 36,25 ммоль) перемешивали в диоксане (250 мл) при комнатной температуре и добавляли по каплям этоксикарбонилизотиоцианат (4,27 мл, 36,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов, затем растворитель упаривали в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в MeOH/IMS (1:1, 460 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (12,58 г, 181 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60°C. Добавляли DIPEA (18,6 мл, 109 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение дополнительных 4,5 часов перед охлаждением. Полученный в результате осадок собирали фильтрованием, промывали MeOH и сушили, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (11,49 г).

LC-MS (способ 2): Rt=3,45 минуты, m/z=371/373 $[M+H]^+$.

Стадия 3

4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 3)



Гексиллитий (2,3 М в гексане) (16,96 мл, 39,01 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (6,85 мл, 40,63 ммоль) в сухом THF (15 мл) при -30°C, и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 20 минут. Суспензию нагревали до 10°C, способствуя растворению, и добавляли, через канюлю, к раствору 4-пиразол-1-илбензонитрила (5,50 г, 32,51 ммоль, полученному согласно Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(1 1), 2955-2959) в THF (85 мл) при -78°C, поддерживая температуру внутри колбы <-50°C. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при -75°C в течение 4 часов и добавляли хлорид трибутилолова (IV) (9,08 мл, 33,49 ммоль), поддерживая температуру внутри колбы <-60°C в процессе добавления. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1,5 часов, затем нагревали до комнатной температуры. Полученный в результате раствор гасили добавлением EtOAc (100 мл), и затем промывали водой (2×50 мл), с последующей промывкой насыщенным соляным раствором (50 мл). Органический экстракт сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-5% EtOAc в пентане, получая заявленное в заголовке соединение в виде янтарного масла, которое затвердевало при стоянии (10,11 г).

LC-MS (способ 1): Rt=5,36 минуты, m/z=459 $[M+H]^+$.

Стадия 4

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 1)

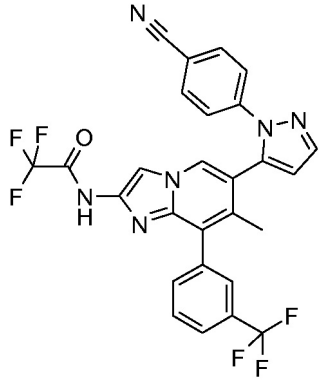
6-Бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 2, 100 мг, 0,27 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 3, 115 мг, 0,25 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и дегазировали, затем добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (18 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 21 часа, затем охлаждали перед промывкой фторидом цезия (насыщенный водный раствор) и экстракцией EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток подвергали препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-90% MeCN в воде (+ 0,1% муравьиная кислота), получая 51 мг заявленного в заголовке соединения с примесью (содержащее 25% исходного соединения), которые растворяли в THF (3 мл) с 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрилом (промежуточное соединение 3, 4,72 г, 0,103 ммоль) и дегазировали перед добавлением дихлорида бис(трифенилфосфин) палладия (II) (10 мг, 0,014 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 6,5 часов, затем очищали, применяя SCX-2 картридж (заполненный MeOH/элюируя 2 N NH_3 в MeOH). Полученный в результате остаток растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали 3-меркаптопропилэтилсульфидным силикагелем (PhosphonicS SPM 32, 0,5 экв. по весу) и перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем фильтровали и упаривали. Полученный в результате остаток растворяли в DCM, затем фильтровали и упаривали в вакууме перед дополнительной очисткой препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-90% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (25 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,63 минуты, m/z=460,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,72 (1H, т, J=8 Гц), 7,66 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,59-7,54 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,14 (2H, с), 1,69 (3H, с).

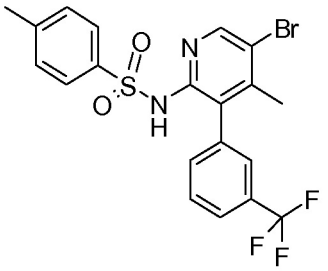
Пример 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамид



Стадия 1

N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамид (промежуточное соединение 4)

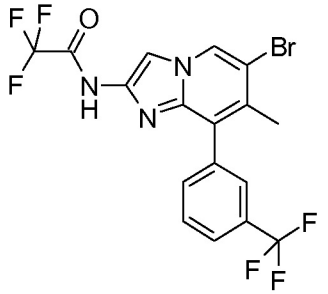


К раствору 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 1, 1,91 г, 5,77 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,75 г, 9,18 ммоль), и затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 23 часов. Растворитель удаляли упариванием в вакууме, и затем остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (2,41 г).

LC-MS (способ 2): Rt=3,65 минуты, m/z=485/487 $[M]^+$.

Стадия 2

N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазол[1,2-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамид (промежуточное соединение 5)



К раствору N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-4-метилбензолсульфамида (промежуточное соединение 4, 800 мг, 1,65 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли гидрид натрия (79 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением 2-йодацетамида (366 мг, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 60°C в течение 21 часа перед распределением между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 мл), и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в DCM (15 мл) и обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (15 мл), затем смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме, и затем распределяли между DCM и водой. Органическую фазу отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с MeOH, получая желтый осадок, который собирали фильтрованием, получая заявленное в заголовке соединение (118 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,61 минуты, m/z=465,8/468 $[M]^+$.

Стадия 3

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамид (пример 2)

Заявленное в заголовке соединение получали из N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида

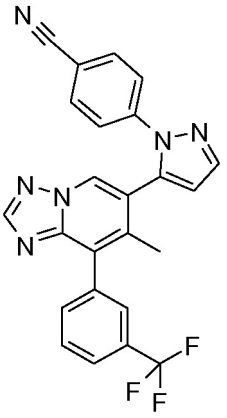
(промежуточное соединение 5, 35 мг, 0,075 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 52 мг, 0,1 13 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4), (6 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,70 минуты, m/z=555,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,79-7,72 (1H, м), 7,71-7,63 (3H, м), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, с), 1,65 (3H, с).

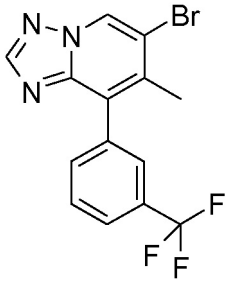
Пример 3

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1

6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 6)



Суспензию 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 1, 1,0 г, 3,02 ммоль) в IPA (3 мл) обрабатывали диметилацеталем диметилформамида (522 мкл, 3,93 ммоль), затем кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 50°C и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (273 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часов, затем охлаждали, и полученный в результате осадок собирали фильтрованием, промывая IMS. Таким образом полученный твердый остаток растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям ангидрида трифторуксусной кислоты (481 мкл, 3,46 ммоль), поддерживая температуру внутри колбы ниже 10°C. После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли гидрокарбонат натрия (5% раствор, 25 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия (15 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (1,05 г).

LC-MS (способ 2): Rt=3,74 минуты, m/z=355,9 $[M]^+$.

Стадия 2

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил (пример 3)

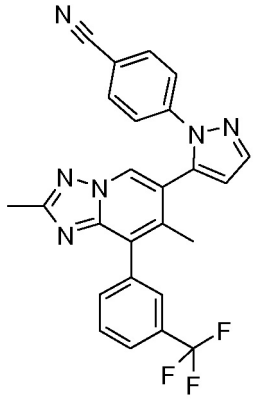
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (промежуточное соединение 6, 100 мг, 0,281 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 193 мг, 0,421 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (91 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,94 минуты, m/z=444,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,15 (1H, с), 8,49 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=8 Гц), 7,62-7,57 (2H, м), 6,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 1,80 (3H, с).

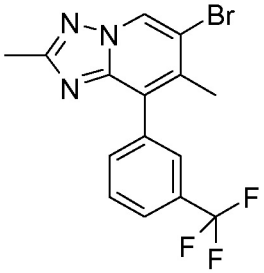
Пример 4

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1

6-бром-2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 7)



К перемешиваемому раствору 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 1, 1,0 г, 3,02 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли диметилацеталь диметилацетамида (1,33 мл, 9,06 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли пиридин (486 мкл, 6,04 ммоль) перед тем, как смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидроксиламин-O-сульфокислоту (512 мг, 4,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение 20 часов. Полученный в результате осадок собирали фильтрованием, затем промывали MeOH, получая заявленное в заголовке соединение в виде серого твердого остатка (323 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,92 минуты, m/z=370/372 $[M]^+$.

Стадия 2

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил (пример 4)

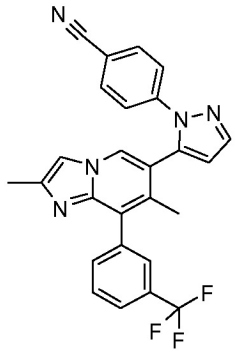
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (промежуточное соединение 7, 100 мг, 0,27 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 186 мг, 0,405 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (91 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,03 минуты, m/z=458,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,70 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 2,42 (3H, с), 1,77 (3H, с).

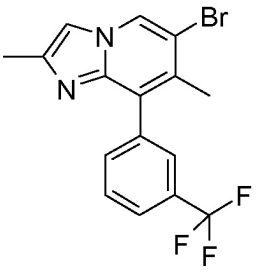
Пример 5

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1

6-бром-2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин (промежуточное соединение 8)



5-Бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 1, 500 мг, 1,51 ммоль) и 1-хлорпропан-2-он (144 мкл, 1,81 ммоль) кипятили с обратным холодильником в IMS (3 мл) в течение 18 часов, затем добавляли дополнительное количество 1-хлорпропан-2-она (144 мкл). Нагревание продолжали в течение 24 часов, затем растворитель упаривали в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в циклогексане, затем 0-10% (2N NH_3 в MeOH) в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде кремового твердого остатка (455 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=2,31 и 2,36 минуты, m/z=368,9, 370,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-

ил]бензонитрил (пример 5)

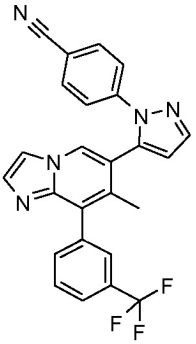
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридина (промежуточное соединение 8, 50 мг, 0,136 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 125 мг, 0,270 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (61 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,68 минуты, m/z=458 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=8 Гц), 7,73 (1H, т, J=8 Гц), 7,69 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,63 (2H, д, J=6,5 Гц), 7,58-7,54 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 2,26 (3H, с), 1,64 (3H, с).

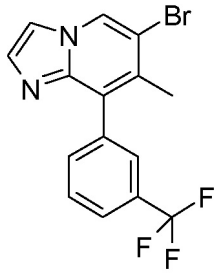
Пример 6

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил] бензонитрил



Стадия 1

6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин (промежуточное соединение 9)



Заявленное в заголовке соединение получали из 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 1, 237 мг, 0,716 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 5 (стадия 1) и заменяя 1-хлорпропан-2-он 2-хлорацетальдегидом (185 мкл, 1,43 ммоль) (233 мг).

LC-MS (способ 2): t=2,34 минуты, m/z=354,9 $[M]^+$.

Стадия 2

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил] бензонитрил (пример 6)

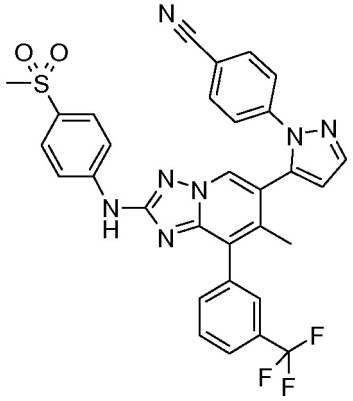
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридина (промежуточное соединение 9, 30 мг, 0,085 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 62 мг, 0,135 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (28 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,56 минуты, m/z=443,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,96 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,93-7,88 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,61-7,57 (2H, м), 7,54 (1H, д, J=1,3 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 1,68 (3H, с).

Пример 7

4-{5-[2-(4-метансульфонилфениламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил



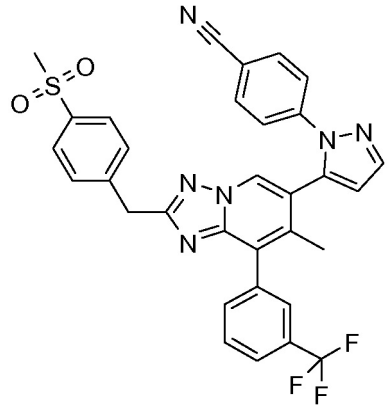
Смесь 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 20 мг, 0,0435 ммоль), 4-бромфенилметилсульфона (20 мг, 0,087 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (8 мг, 0,0087 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (16 мг, 0,026 ммоль) и трет-бутоксида натрия (10 мг, 0,109 ммоль) в THF (0,5 мл) дегазировали, затем нагревали при 130°C, применяя микроволновое облучение, в течение 1 часа. Летучие компоненты удаляли в вакууме, и затем полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-10% (2N NH_3 в MeOH) в DCM, и затем препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-90% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (10 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,22 минуты, m/z=614,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (1H, с), 9,02 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,85-7,74 (7H, м), 7,70 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,64-7,59 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,13 (3H, с), 1,76 (3H, с).

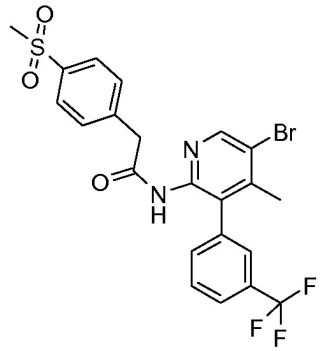
Пример 8

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1

N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-2-(4-метансульфонилфенил)ацетамид (промежуточное соединение 10)

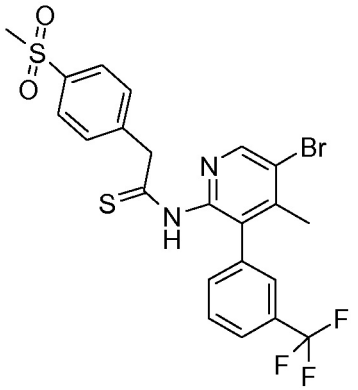


К суспензии 4-(метилсульфонил)фенилуксусной кислоты (388 мг, 1,8 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (320 мкл, 3,6 ммоль), с последующим добавлением DMF (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем растворитель удаляли в вакууме. Полученный в результате остаток растворяли в DCM (2 мл) и добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 1, 500 мг, 1,51 ммоль) и триэтиламина (420 мкл, 36,02 ммоль) в DCM (2 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 3 часов, затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционную смесь распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и DCM. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого стеклообразного остатка (308 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,43 минуты, m/z=526,9, 528,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-2-(4-метансульфонилфенил]тиоацетамид (промежуточное соединение 11)

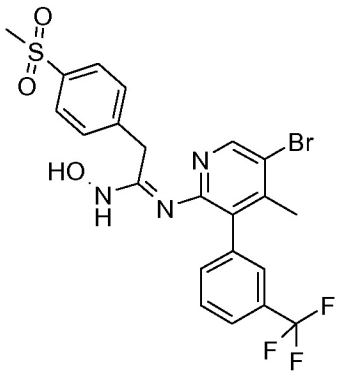


К суспензии N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-2-(4-метансульфонилфенил)ацетамида (промежуточное соединение 10, 305 мг, 0,579 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли реагент Лавессона (234 мг, 0,579 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество реагента Лавессона (351 мг), и нагревание продолжали в течение 2,5 часов перед последним добавлением реагента Лавессона (234 мг). Реакционную смесь нагревали в течение 19 часов, затем охлаждали, концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-50% этилацетата в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого стеклообразного остатка (191 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,73 минуты, m/z=542,9 $[M]^+$.

Стадия 3

N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-N'-гидрокси-2-(4-метансульфонилфенил)ацетамидин (промежуточное соединение 12)

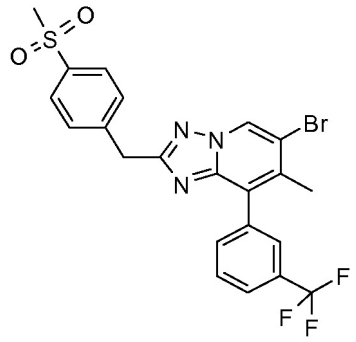


К раствору N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-2-(4-метансульфонилфенил)тиоацетамида (промежуточное соединение 11, 190 мг, 0,35 ммоль) в IMS (3 мл) добавляли триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль), с последующим добавлением гидрохлорида гидроксиламина (29 мг, 0,42 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли воду (10 мл), и полученный в результате оранжевый остаток собирали фильтрованием, затем сушили при 50°C в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (165 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,92 минуты, m/z=541,9 $[M]^+$.

Стадия 4

6-бром-2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 13)



Суспензию N-[5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-ил]-N'-гидрокси-2-(4-метансульфонилфенил)ацетамидина (промежуточное соединение 12, 165 мг, 0,304 ммоль) в толуоле (6 мл) и пиридине (98 мкл, 1,218 ммоль) охлаждали до 0°C и добавляли п-толуолсульфонилхлорид (232 мг, 1,218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 минут, затем при комнатной температуре в течение 6 дней. Добавляли гидрокарбонат натрия (насыщенный раствор, 30 мл), и смесь экстрагировали DCM (2×30 мл). Органическую фазу концентрировали, и полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (164 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=4,03 минуты, m/z=523,9 $[M]^+$.

Стадия 5

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил[1,2,4]триазоло

[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил (пример 8)

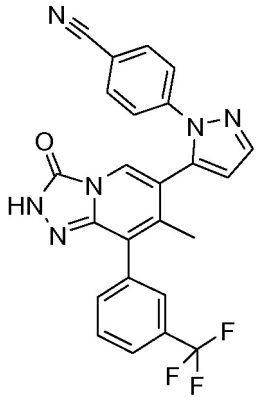
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (промежуточное соединение 13, 50 мг, 0,095 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 100 мг, 0,218 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (29 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,12 минуты, m/z=613,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (1H, с), 7,92-7,85 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=8 Гц), 7,68-7,58 (6H, м), 7,53-7,47 (3H, м), 6,58 (1H, д, J=1,9 Гц), 4,33 (2H, с), 3,03 (3H, с), 1,83 (3H, с).

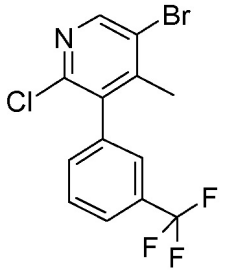
Пример 9

4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1

5-бром-2-хлор-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин (промежуточное соединение 14)

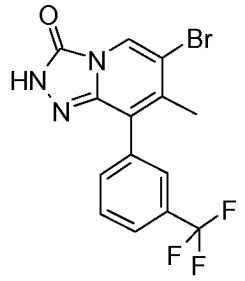


К суспензии хлорида меди (II) (421 мг, 3,92 ммоль) и трет-бутилнитрита (466 мкл, 3,92 ммоль) в сухом MeCN (12 мл) при 70°C добавляли 5-бром-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 1, 864 мг, 2,61 ммоль) по каплям в виде раствора в MeCN (3 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 часов, затем выливали в 5 N водную HCl (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (4×20 мл), затем объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого остатка (184 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=4,40 минуты, m/z=350 $[M]^+$.

Стадия 2

6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (промежуточное соединение 15)



Раствор 5-бром-2-хлор-4-метил-3-(3-трифторметилфенил)пиридина (промежуточное соединение 14, 176 мг, 0,503 ммоль) и гидразингидрата (2,5 мл, 52 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 90°C в течение 7 часов. Добавляли дополнительное количество гидразингидрата (2,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 часов, и затем при 100°C в течение 5 жней. Реакционную смесь охлаждали, затем выливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая желтый твердый остаток. Твердый остаток растворяли в THF (2 мл), и затем добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (375 мг, 2,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов перед концентрированием в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде коричневого твердого остатка (184 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,12 минуты, m/z=371,9 $[M]^+$.

Стадия 3

4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]бензонитрил (пример 9)

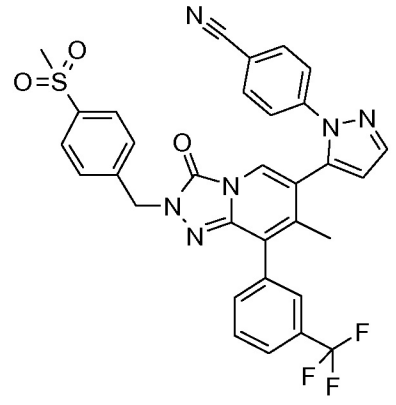
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (промежуточное соединение 15, 140 мг, 0,38 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 310 мг, 0,68 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (2 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,63 минуты, m/z=460,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (1H, ушир.с), 7,95 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,94-7,92 (2H, м), 7,92-7,90 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,71-7,69 (1H, м), 7,69-7,65 (2H, м), 7,61 (1H, д, J=7,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 1,55 (3H, с).

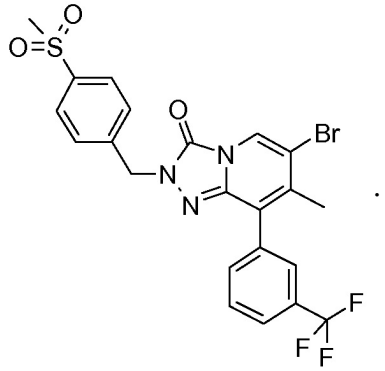
Пример 10

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



Стадия 1

6-бром-2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-он (промежуточное соединение 16)



К раствору 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (промежуточное соединение 15, 55 мг, 0,148 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (58 мг, 0,177 ммоль), с последующим добавлением 4-(метилсульфонил)бензилбромида (40 мг, 0,163 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли дополнительные количества карбоната цезия (25 мг) и 4-(метилсульфонил)бензилбромида (20 мг), и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (49 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,87 минуты, m/z=539,9 $[M]^+$.

Стадия 2

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 10)

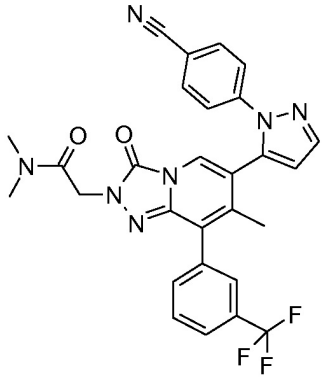
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-она (промежуточное соединение 16, 45 мг, 0,083 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 69 мг, 0,15 ммоль) способом, аналогичным способу, применяемому в примере 1 (стадия 4) (24 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,01 минуты, m/z=629,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,06 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,94-7,87 (4H, м), 7,79 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,74-7,68 (3H, м), 7,61 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,54 (2H, д, J=8,4 Гц), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,23 (2H, с), 3,19 (3H, с), 1,53 (3H, с).

Пример 11

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамид



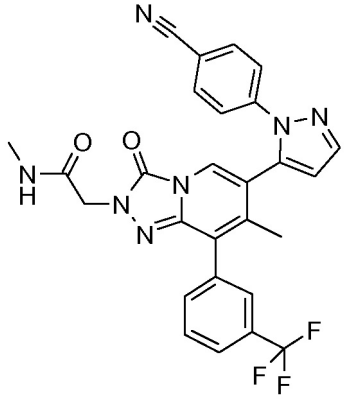
К раствору 4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 9, 55 мг, 0,12 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (58 мг, 0,18 ммоль), с последующим добавлением 2-хлор-N,N-диметилацетамида (19 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 20-70% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (22 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,69 минуты, m/z=546,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (1H, с), 7,98-7,93 (3H, м), 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,73-7,68 (2H, м), 7,65-7,59 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,84 (2H, с), 3,00 (3H, с), 2,81 (3H, с), 1,56 (3H, с).

Пример 12

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N-метилацетамид



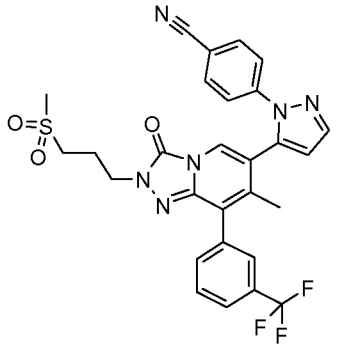
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 9, 55 мг, 0,12 ммоль) и 2-хлор-N-метилацетамида (19 0,18 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 11 (25 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,50 минуты, m/z=531,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,04 (1H, с), 7,97-7,91 (4H, м), 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,72-7,68 (2H, м), 7,66-7,60 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,47 (2H, с), 2,59 (3H, д, J=4,5 Гц), 1,57 (3H, с).

Пример 13

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



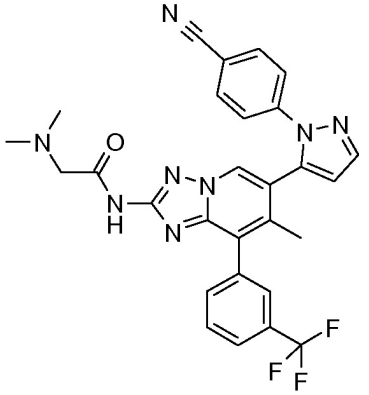
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 9, 70 мг, 0,152 ммоль) и 1-бром-3-метансульфонилпропана (53 мг, 0,264 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 11 (27 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,71 минуты, m/z=580,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (1H, с), 7,96-7,89 (3H, м), 7,81 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,72-7,65 (3H, м), 7,62 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,99 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,21-3,14 (2H, м), 2,94 (3H, с), 2,13-2,01 (2H, м), 1,54 (3H, с).

Пример 14

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-диметиламиноацетамид



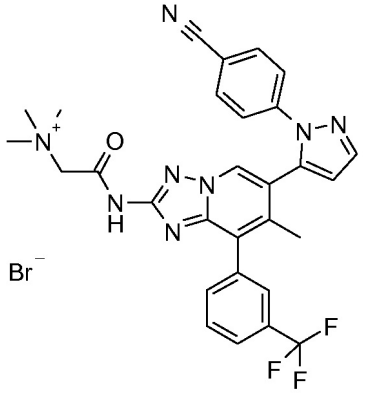
4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 1, 459 мг, 1 ммоль), N,N-диметилглицин (206 мг, 2 ммоль) и триэтиламин (0,278 мл, 2 ммоль) перемешивали в сухом DMF (5 мл), и затем добавляли порциями HATU (760 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 40 минут, затем добавляли дополнительное количество HATU (760 мг, 2 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, и затем распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой, с последующей промывкой соляным раствором, и затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток обрабатывали DCM, суспензию фильтровали и фильтрат очищали флэш-хроматографией с градиентом 0-10% MeOH в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (88 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,62 минуты, m/z=545,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,95 (1H, с), 8,60 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,69-7,63 (3H, м), 7,61 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,50-7,45 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,16 (2H, с), 2,35 (6H, с), 1,85 (3H, с).

Пример 15

бромид {[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}триметиламмония



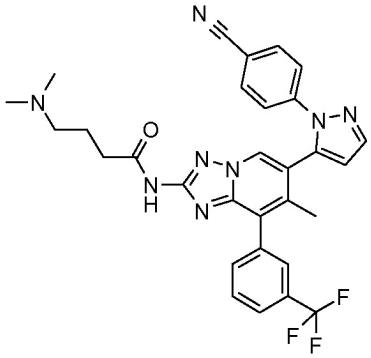
N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-диметиламиноацетамид (пример 14, 10 мг, 0,018 ммоль) перемешивали в MeCN (0,5 мл), и добавляли раствор MeBr (приблизительно 30% в MeCN, 0,01 мл), с последующим добавлением через 15 минут дополнительного количества раствора MeBr (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов перед концентрированием в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде грязно-белого твердого остатка (11 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,65 минуты, m/z=559,1 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (1H, с), 7,86 (1H, д, J=1,8), 7,70-7,55 (6H, м), 7,48 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,58 (1H, д, J=1,6 Гц), 5,24 (2H, с), 3,42 (9H, с), 1,86 (3H, с).

Пример 16

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамид



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 150 мг, 0,33 ммоль) и 4-диметиламиномасляной кислоты (107 мг, 0,64 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 14 (38 мг).

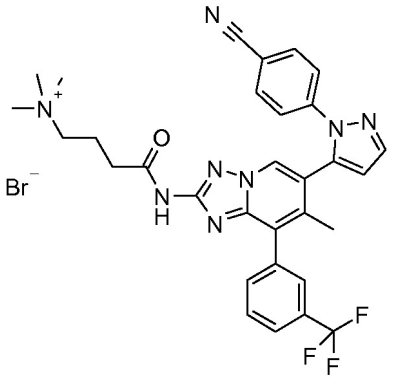
LC-MS (способ 3): Rt=3,65 минуты, m/z=573,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,93 (1H, ушир.с), 8,57 (1H, с), 7,87 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,74 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,67-7,62 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,51-7,45(3H, м), 6,58

(1H, д, J=1,7 Гц), 2,62 (2H, с), 2,53 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,32 (6H, с), 1,95-1,85 (5H, м).

Пример 17

бромид {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония



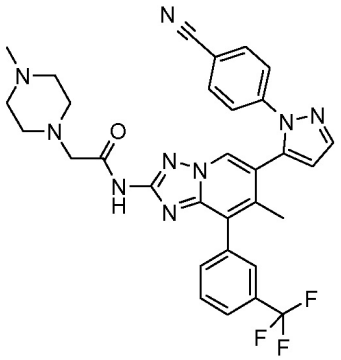
Заявленное в заголовке соединение получали из N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамида (пример 16, 25 мг, 0,044 ммоль) и MeBr (приблизительно 30% в EtOH, 0,15 мл), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 15 (30 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,67 минуты, m/z=587,1 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,61 (1H, ушир.с), 8,52 (1H, с), 7,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71-7,58 (5H, м), 7,57-7,47 (3H, м), 6,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,38-3,78 (2H, м), 3,34 (9H, с), 2,79 (2H, ушир.с), 2,22-2,09 (2H, м), 1,86 (3H, с).

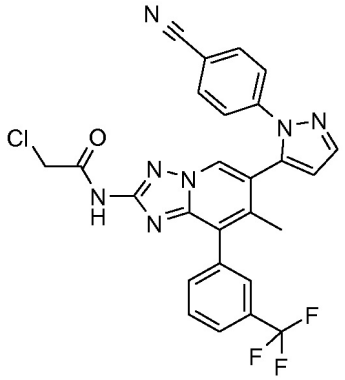
Пример 18

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид



Стадия 1

2-хлор-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (промежуточное соединение 17)



4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 1, 400 мг, 0,87 ммоль) перемешивали в сухом THF (5 мл) и добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,765 ммоль), с последующим добавлением по каплям хлорацетилхлорида (104 мкл, 1,258 ммоль). Через 45 минут добавляли дополнительное количество (69 мкл) хлорацетилхлорида, и перемешивание продолжали в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, органический слой промывали насыщенным соляным раствором, и затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя 65% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение (334 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,77 минуты, m/z=536 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид (пример 18)

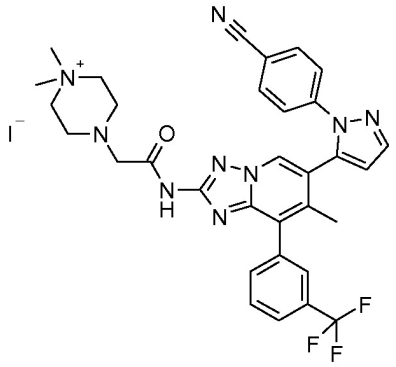
2-Хлор-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (промежуточное соединение 17, 150 мг, 0,28 ммоль) перемешивали в сухом DMF (3 мл), затем добавляли K_2CO_3 (83 мг, 0,60 ммоль) и 1-метилпиперазин (56 мг, 0,56 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой, с последующей промывкой насыщенным соляным раствором, затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 2-5% MeOH в DCM, с последующим элюированием 10% (2M NH_3 в MeOH) в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (128 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,60 минуты, m/z=600,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,72 (1H, с), 8,60 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,70-7,61 (4H, м), 7,54 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,50-7,45 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,22 (2H, с), 2,64 (4H, ушир.с), 2,49 (4H, ушир.с), 2,31 (3H, с), 1,86 (3H, с).

Пример 19

йодид 4-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия



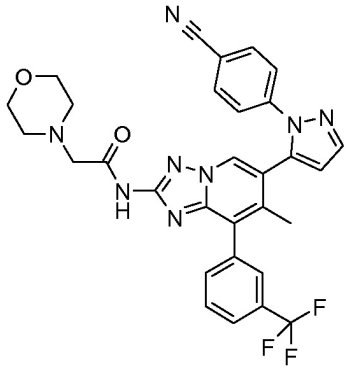
Заявленное в заголовке соединение получали из N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида (пример 18, 130 мг, 0,22 ммоль) и MeI (27 мкл, 0,880 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 15 (105 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,56 минуты, m/z=614,2 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,75 (1H, с), 9,01 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,75-7,71 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,60-7,56 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,46-3,35 (6H, м), 3,10 (6H, с), 2,94-2,85 (4H, м), 1,79 (3H, с).

Пример 20

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамид



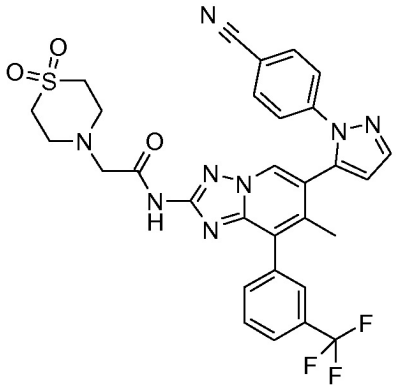
Заявленное в заголовке соединение получали из 2-хлор-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 17, 80 мг, 0,149 ммоль) и морфолина (26 мг, 0,299 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 18, Стадия 2 (50 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,73 минуты, m/z=587,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,66 (1H, с), 8,60 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,68 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,67-7,60 (3H, м), 7,53 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,49-7,44 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,75 (4H, т, J=4,7 Гц), 3,22 (2H, с), 2,61 (4H, т, J=4,6 Гц), 1,86 (3H, с).

Пример 21

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(1,1-диоксотиоморфолин-4-ил)ацетамид



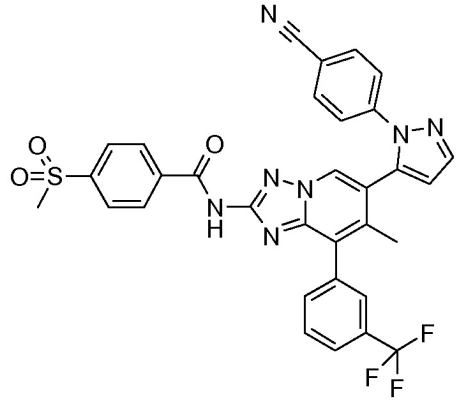
Заявленное в заголовке соединение получали из 2-хлор-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил] ацетамида (промежуточное соединение 17, 50 мг, 0,0934 ммоль) и тиоморфолин 1,1-диоксида (20 мг, 0,148 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 18, стадия 2 (10 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,52 минуты, m/z=635,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,44 (1H, с), 8,59 (1H, с), 7,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,9), 7,69 (1H, д, J=7,9), 7,67-7,63 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=7,4), 7,49-7,44 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,42 (2H, с), 3,22-3,06 (8H, м), 1,88 (3H, с).

Пример 22

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метансульфонилбензамид



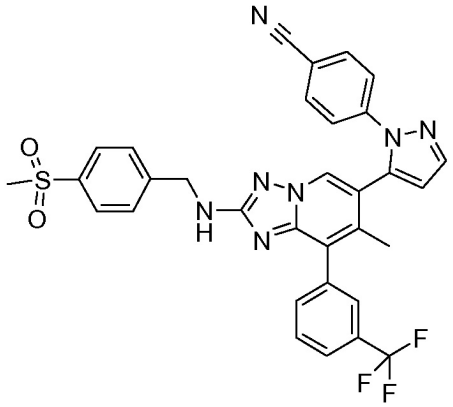
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и 4-(метилсульфонил)бензойной кислоты (56,7 мг, 0,283 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 14 (3%).

LC-MS (способ 3): Rt=4,84 минуты, m/z=642,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (1H, с), 8,64 (1H, с), 8,12-8,04 (4H, м), 7,90 (1H, с), 7,74 (1H, д=8 Гц), 7,69-7,62 (4H, м), 7,49 (3H, д, J=8,5 Гц), 6,64 (1H, с), 3,09 (3H, с), 1,90 (3H, с).

Пример 23

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



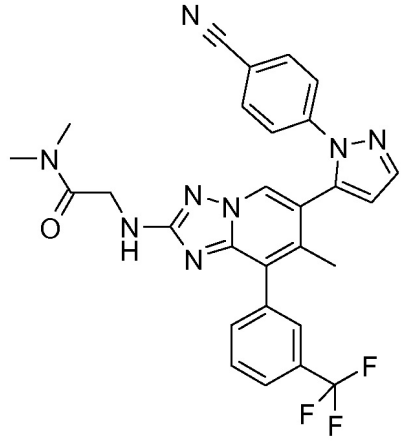
6-Бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламин (промежуточное соединение 2, 120 мг, 0,323 ммоль) и 4-(метилсульфонил)бензальдегид (1 18 мг, 0,64 ммоль) перемешивали в сухом DCM (3 мл), затем добавляли триэтиламин (0,097 мл, 0,70 ммоль). К суспензии добавляли изопропоксид титана (IV) (182 мг, 0,64 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 65 часов. Растворитель упаривали в вакууме и добавляли IMS (3 мл), с последующим добавлением боргидрида натрия (25 мг, 0,66 ммоль). После перемешивания в течение 3,5 часов добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (15 мг), и после следующих 1,5 часов добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (10 мг), и смесь перемешивали в течение следующего 1 часа. Добавляли воду и DCM, и смесь фильтровали, собирая твердый остаток, который объединяли с концентрированным DCM экстрактом, получая 93 мг промежуточного [6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-(4-метансульфонилбензил)амина. Заявленное в заголовке соединение получали из таким образом полученного неочищенного промежуточного соединения (150 мг) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 204 мг, 0,445 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (55 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,06 минуты, m/z=628,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (1H, с), 7,90 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,71-7,63 (3H, м), 7,62-7,55 (4H, м), 7,53-7,45 (3H, м), 6,55 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,09 (1H, т, J= 6,5 Гц), 4,67 (2H, д, J=6,5 Гц), 3,04 (3H, с), 1,77 (3H, с).

Пример 24

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N,N-диметилацетамид



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-

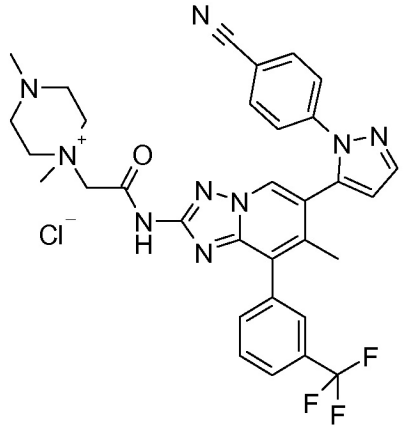
трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамида (40 мг, 0,332 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 11 (6 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,73 минуты, m/z=545,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,74 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,93-7,88 (2H, м), 7,79 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,76-7,68 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,59-7,55 (2H, м), 6,75 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,58 (1H, т, J=5,9 Гц), 4,00 (2H, д, J=6,0 Гц), 2,96 (3H, с), 2,82 (3H, с), 1,71 (3H, с).

Пример 25

Хлорид 1-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,4-диметилпиперазин-1-ия



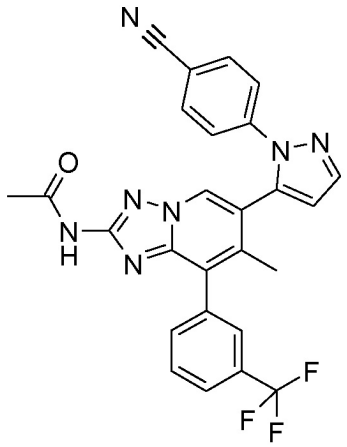
Заявленное в заголовке соединение получали из 2-хлор-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 17, 80 мг, 0,149 ммоль) и 1,4-диметилпиперазина (34 мг, 0,298 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 18 (стадия 2) (38 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,39 минуты, m/z=614,1 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (1H, с), 8,50 (1H, с), 7,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72-7,55 (6H, м), 7,49-7,43 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,65 (3H, с), 4,03 (2H, с), 3,43 (4H, с), 2,88-2,78 (2H, м), 2,75-2,65 (2H, м), 2,38 (3H, с), 1,88 (3H, с).

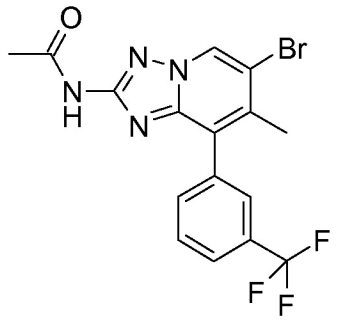
Пример 26

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



Стадия 1

N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил] ацетамид (промежуточное соединение 18)



Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 2, 6,7 г, 18,06 ммоль) и ацетилхлорида (2,83 мл, 39,7 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому для промежуточного соединения 17 (5,65 г).

LC-MS (способ 2): Rt=3,32 минуты, m/z=414 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (пример 26)

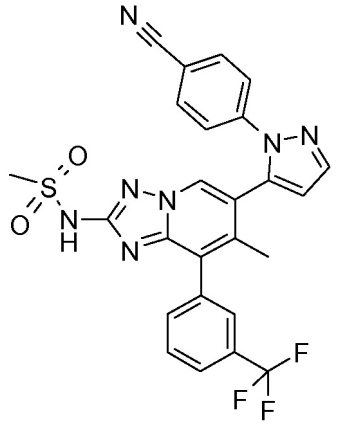
Заявленное в заголовке соединение получали из N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 18, 65 мг, 0,157 ммоль) и 4-(5-трибутилстаннанилпиразол-1-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 3, 79 мг, 0,173 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 1 (стадия 4) (26 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,57 минуты, m/z=502,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,88 (1H, с), 9,01 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,73 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, с), 2,07 (3H, с), 1,76 (3H, с).

Пример 27

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]метансульфамид



4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 1, 150 мг, 0,326 ммоль) растворяли в пиридине (4 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (50 мкл, 0,652 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем при 60°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (50 мкл), и смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, затем

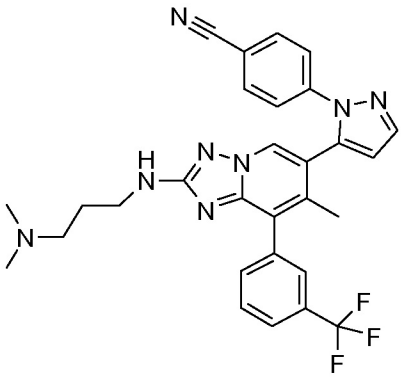
добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали 1 M HCl, с последующей промывкой водой, и затем насыщенным соляным раствором перед сушкой (Na_2SO_4), фильтрованием и концентрированием в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде коричневого твердого остатка (85 мг).

LC-MS (способ 3) Rt=4,83 минут, m/z=537,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,39 (1H, с), 9,03 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,86 (2H, м), 7,84-7,79 (1H, м), 7,75 (2H, т, J=7,8 Гц), 7,70-7,66 (1H, м), 7,62-7,57 (2H, м), 6,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,30 (3H, с), 1,76 (3H, с).

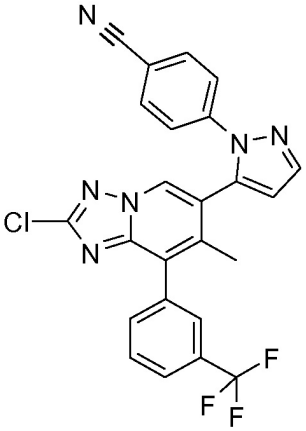
Пример 28

4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



Стадия 1

4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (промежуточное соединение 19)



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,22 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому для промежуточного соединения 14 (73 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,46 минуты, m/z=478,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (1H, с), 7,89 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,72 (1H, наблюдаемый д, J=7,9 Гц), 7,70-7,62 (3H, м), 7,58 (1H, с), 7,55-7,48 (3H, м), 6,63 (1H, д, J=1,7 Гц), 1,87 (3H, с).

Стадия 2

4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 28)

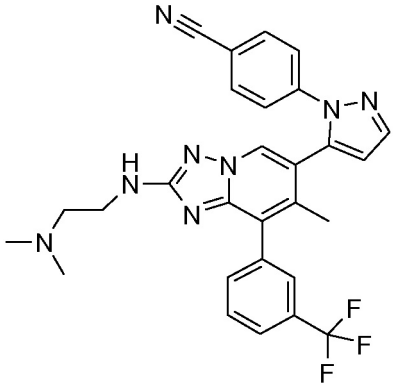
К раствору 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 68 мг, 0,14 ммоль) в NMP (2,5 мл) добавляли N,N-диметилпропан-1,3-диамин (54 мкл, 0,43 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (39 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 220°C в течение 5 часов, применяя микроволновое облучение. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем загружали на SCX-2 картридж (2 г) в MeOH. После промывки DCM/MeOH, неочищенный продукт элюировался 2 M NH_3 в MeOH, и последующее концентрирование в вакууме давало коричневое масло (53 мг). Таким образом полученное масло очищали, применяя препаративную (20×20 см × 1 мм), элюируя 20% MeOH в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при стоянии (14 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,72 минуты, m/z=545,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,71-7,58 (5H, м), 7,54-7,48 (3H, м), 6,57 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,25 (1H ушир.с), 3,46 (2H, м), 2,52 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,31 (6H, с), 1,86 (2H, квин, J=6,9 Гц), 1,77 (3H, с).

Пример 29

4-{5-[2-(2-диметиламиноэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



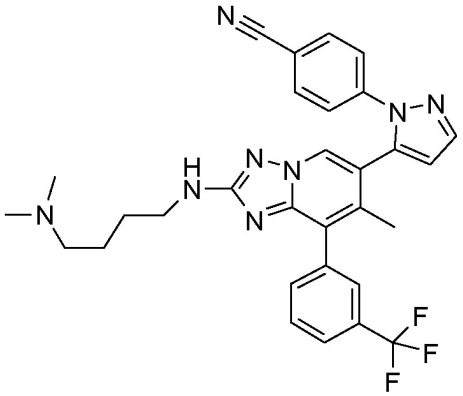
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 92 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диметилэтан-1,2-диамина (1,5 мл), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 28 (61 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,69 минуты, m/z=531,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70-7,58 (5H, м), 7,54-7,48 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,25 (1H наблюдаемый т, J=5,2 Гц), 3,40 (2H, кв, J=5,9 Гц), 2,53 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,24 (6H, с), 1,77 (3H, с).

Пример 30

4-{5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



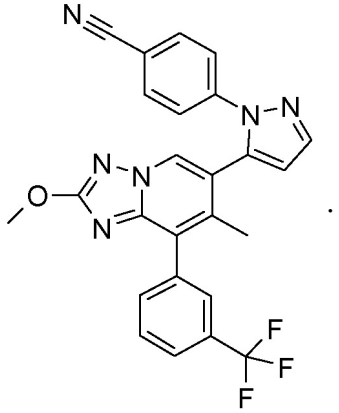
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 93 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диметилбутан-1,4-диамина (1,0 мл), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 28 (47 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,78 минуты, m/z=559,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,70-7,58 (5H, м), 7,54-7,48 (3H, м), 6,56 (1H, наблюдаемый д, J=1,8 Гц), 4,89 (1H, ушир.с), 3,37 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,32 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,23 (6H, с), 1,76 (3H, с), 1,67 (2H, наблюдаемый квин, J=7,2 Гц), 1,58 (2H, наблюдаемый квин, J=7,5 Гц).

Пример 31

4-{5-[2-метокси-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



Непрозрачный раствор 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 22 мг, 0,046 ммоль) и NaOMe (25% по весу, 0,75 мл, 3,3 ммоль) в MeOH (0,75 мл) нагревали при 100°C в течение 30 минут, применяя микроволновое облучение. Охлажденную реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали препаративной ТСХ (20×20 см × 1 мм), элюируя 50% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (6 мг).

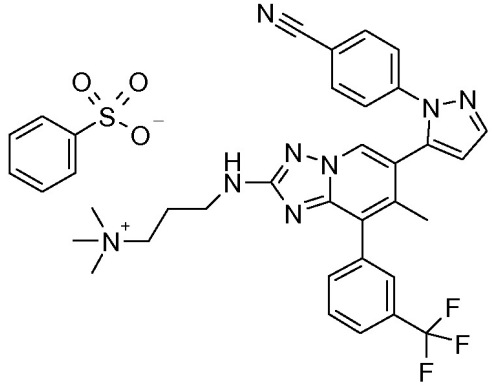
LC-MS (способ 3): Rt=5,25 минуты, m/z=474,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,72-7,63 (3H, м), 7,62-7,59 (2H, м), 7,54-7,48 (3H, м), 6,80 (1H, наблюдаемый д, J=1,8 Гц), 4,08 (3H, с), 1,84 (3H, с).

Пример 32

бензолсульфонат {3–[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-

трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]пропил}триметиламмония



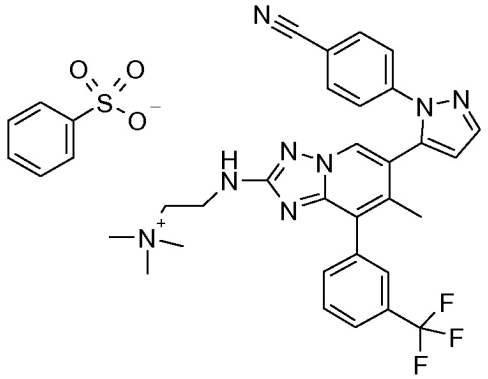
К раствору 4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 28, 55 мг, 0,10 ммоль) в ацетоне (0,44 мл) добавляли метилбензолсульфонат (15 мкл, 0,11 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1,5 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая прозрачное бесцветное масло. Таким образом полученное масло растирали в диэтиловом эфире, и полученный в результате твердый остаток растворяли в минимальном количестве EtOAc и добавляли Et_2O до образования белого осадка. Осадок собирали фильтрованием, промывали Et_2O и сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (64 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,71 минуты, m/z=559,0 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, с), 7,86-7,83 (3H, м), 7,68-7,63 (3H, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,53-7,47 (3H, м), 7,29-7,24 (3H скрыт. м), 6,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 5,72 (1H, т, J=6,0 Гц), 3,62 (2H, м), 3,42 (2H, кв, J=6,1 Гц), 3,20 (9H, с), 2,12 (2H, м), 1,75 (3H, с).

Пример 33

бензолсульфонат {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]этил}триметиламмония



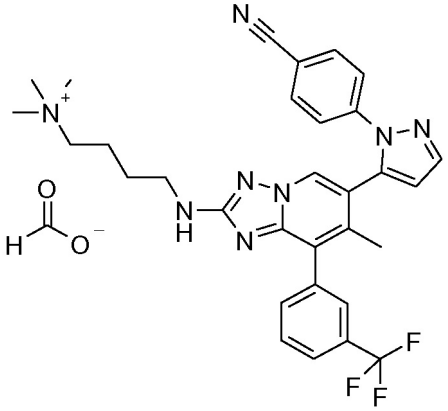
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-(3-диметиламиноэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 29, 50 мг, 0,094 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 32 (51 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,70 минуты, m/z=545,0 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,85-7,66 (7H, м), 7,62-7,55 (3H, м), 7,44-7,37 (3H, м), 6,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,80 (2H, наблюдаемый т, J=6,2 Гц), 3,58 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,18 (9H, с), 1,83 (3H, с).

Пример 34

формиат {4-[6-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-бутил}триметиламмония



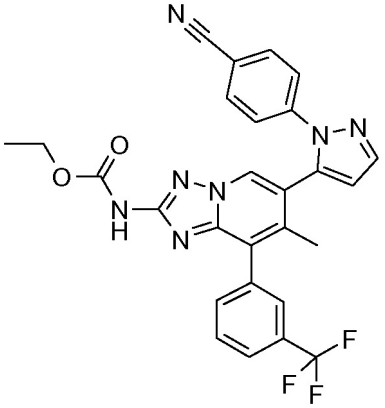
К раствору 4-{5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 30, 44 мг, 0,079 ммоль) в ацетоне (0,4 мл) добавляли метилбензолсульфонат (12 мкл, 0,087 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 55°C в атмосфере N_2 в течение 2,5 часов. Добавляли дополнительное количество метилбензолсульфоната (3,2 л), и смесь нагревали при 55°C в течение 1 часа. После охлаждения летучие компоненты упаривали в вакууме, и остаток азеотропно упаривали с диэтиловым эфиром. Полученный в результате остаток подвергали препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 20-70% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (10 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,79 минуты, m/z=573,1 $[M]^+$.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,70 (1Н, с), 8,46 (1Н, ушир.с), 7,97 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,88 (2Н, м), 7,79 (1Н, д, J=8,1 Гц), 7,75-7,67 (2Н, м), 7,64 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,59-7,55 (2Н, м), 6,85 (1Н, т, J=6,0 Гц), 6,76 (1Н, д, J=1,8 Гц), 3,32-3,25 (2Н, м), 3,21 (2Н, кв, J=6,5 Гц), 3,02 (9Н, с), 1,80-1,67 (5Н, м).

Пример 35

этиловый эфир [6-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты



Раствор 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и этилхлорформиата (104 мкл, 1,089 ммоль) в пиридине (2,5 мл) нагревали при 120°C в течение 20 минут, применяя микроволновое облучение. Реакционную смесь азеотропно упаривали с толуолом в вакууме. Полученный в результате остаток подвергали

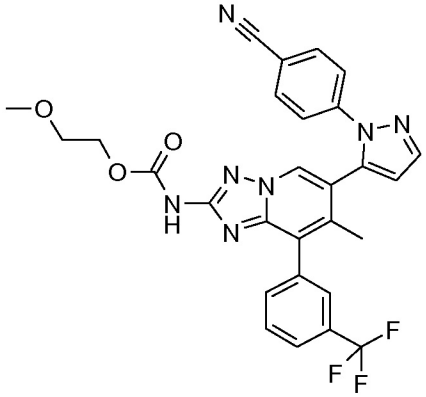
препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-80% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (24 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,99 минуты, m/z=532,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,52 (1H, с), 9,00 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,72 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,10 (2H, кв, J=7,2 Гц), 1,74 (3H, с), 1,20 (3H, т, J=6,8 Гц).

Пример 36

2-метоксиэтиловый эфир [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты



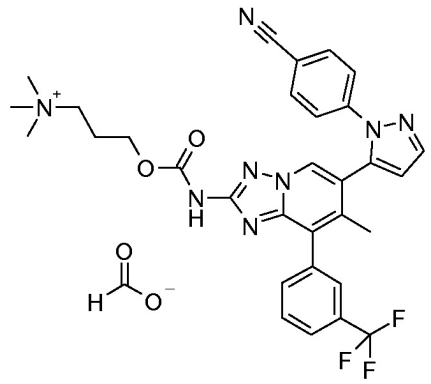
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 35 (15%).

LC-MS (способ 3): Rt=4,80 минуты, m/z=562,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (1H, с), 8,94 (1H, с), 7,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,86-7,81 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,70 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,63 (1H, с), 7,62 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,50 (2H, м), 6,75 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,14 (2H, м), 3,48 (2H, м), 3,21 (3H, с), 1,69 (3H, с).

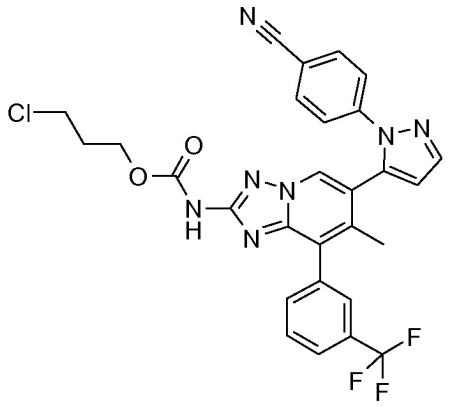
Пример 37

формиат {3–[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоилокси]пропил}триметиламмония



Стадия 1

3-хлорпропиловый эфир [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 20)



3-Хлорпропилхлорформиат (133 мкл, 1,089 ммоль) добавляли к смеси 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил} бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и пиридина (107 мкл, 1,308 ммоль) в THF (3 мл), и смесь перемешивали быстро в течение 20 минут при комнатной температуре, затем нагревали при 60°C в течение 20 минут, применяя микроволновое облучение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение (125 мг грязного продукта содержит хлорформиат).

LC-MS (способ 2): Rt=3,90 минут, m/z=580 $[M+H]^+$.

Стадия 2

хлорид {3–[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоилокси]пропил}триметиламмония (пример 37)

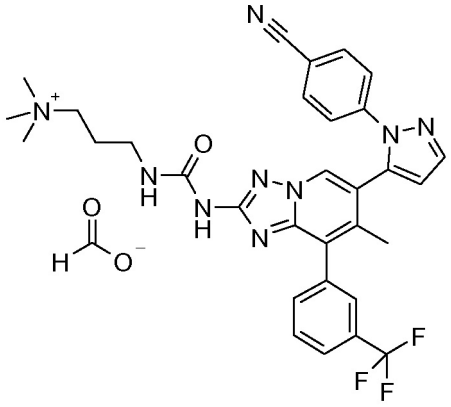
Раствор 3-хлорпропилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 20, 125 мг, 0,218 ммоль) в MeCN (3,5 мл) обрабатывали раствором триметиламина в EtOH (4,2M, 1,5 мл) и нагревали в течение 1 часа при 100°C, применяя микроволновое облучение. Добавляли дополнительное количество триметиламина в EtOH (1 мл), и нагревание продолжали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем азеотропно упаривали с толуолом в вакууме. Полученный в результате остаток подвергали препаративной C_{18} ВЭЖХ хроматографии, элюируя градиентом 10-70% MeCN в воде +0,1% муравьиная кислота, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (20 мг).

LC-MS (способ 3) Rt=3,71 минут, m/z=603,1 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,69 (1H, с), 8,99 (1H, с), 8,45 (1,4H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,78-7,71 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,14 (2H, т, д=6,3 Гц), 3,61-3,30 (2H, м (под пиком воды)), 3,06 (9H, с), 2,13-2,00 (2H, м), 1,78 (3H, с).

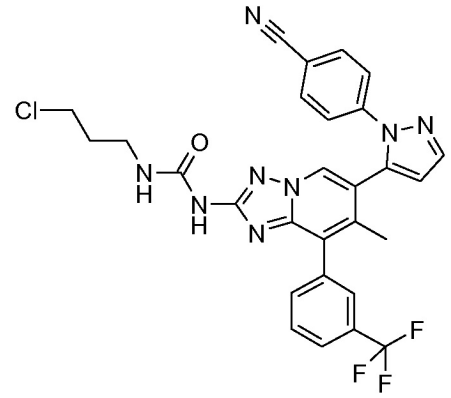
Пример 38

формиат (3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил) триметиламмония



Стадия 1

1-(3-хлорпропил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевина (промежуточное соединение 21)



Раствор 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и 3-хлорпропилизоцианата (111 мкл, 1,089 ммоль) в THF (2,5 мл) нагревали при 120°C в течение 3 часов, применяя микроволновое облучение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем подвергали флэш-хроматографии, элюируя градиентом 25-100% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение (125 мг).

LC-MS (способ 1) Rt=4,01 минут, m/z=579 $[M+H]^+$.

Стадия 2

Формиат (3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил) триметиламмония (пример 38)

Раствор 1-(3-хлорпропил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины (промежуточное соединение 21, 125 мг, 0,216 ммоль) в MeCN (5 мл) обрабатывали раствором триметиламина в EtOH (4,2 M, 0,5 мл, 2,16 ммоль) и нагревали в течение 20 минут при 100°C, применяя микроволновое облучение. Добавляли дополнительное количество раствора триметиламин/EtOH (0,5 мл), и нагревание продолжали при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем азеотропно упаривали с толуолом и сушили в вакууме. Полученный в результате остаток подвергали препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-60% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка

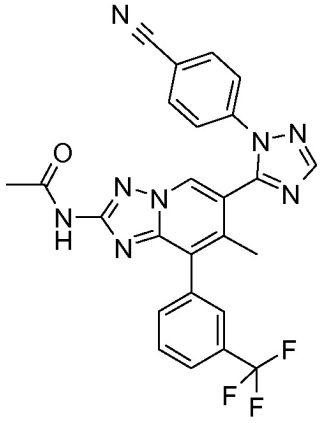
(24 мг).

LC-MS (способ 4): Rt=3,67 минут, m/z=602,1 $[M]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,14 (1H, с), 8,93 (1H, с), 8,41 (1,6H, с), 8,04 (1H, т, J= 5,5 Гц), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,79-7,74 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,33-3,25 (2H, м), 3,24-3,16 (2H, м), 3,03 (9H, с), 1,91-1,82 (2H,м), 1,80 (3H, с).

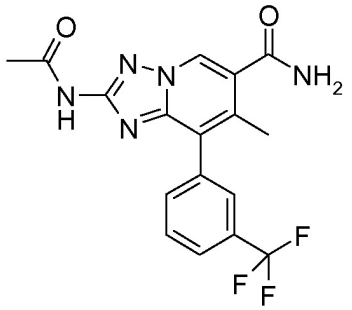
Пример 39

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



Стадия 1

амид 2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 22)

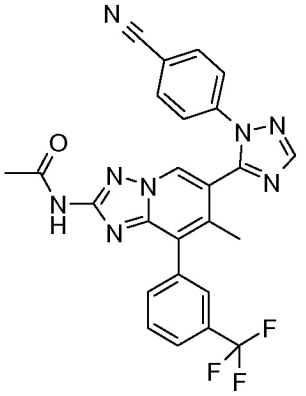


Смесь N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 18, 330 мг, 0,80 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (1 12 мг, 1,60 ммоль), транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино) бензил]дипалладия (II) (38 мг, 0,04 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (22 мг, 0,08 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,12 мл, 0,80 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,28 мл, 1,60 ммоль) и гексакарбонила молибдена (106 мг, 0,40 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 150°C в течение 20 минут, применяя микроволновое облучение. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®. Растворитель концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией, элюируя градиентом 0-100% циклогексана в EtOAc, и затем 10% MeOH в EtOAc, получая заявленное в заголовке соединение в виде бежевой пены (105 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=2,63 минуты, m/z=378,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (пример 39)



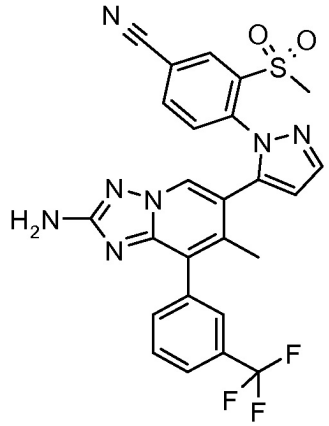
К раствору амида 2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 22, 100 мг, 0,27 ммоль) в THF (2 мл) добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (53 мкл, 0,40 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 минут, применяя микроволновое облучение. Растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный промежуточный 1-диметиламино-мет-(E)-илиденамид 2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты. К раствору таким образом полученного вещества в уксусной кислоте (2 мл) добавляли гидрохлорид 4-гидразинобензонитрила (43 мг, 0,25 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 15 минут, применяя микроволновое облучение. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток азеотропно упаривали с толуолом (2×5 мл). Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% циклогексана в EtOAc, и затем 10% MeOH в EtOAc, с последующей препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-90% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (15 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,24 минуты, m/z=502,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,92 (1H, ушир.с), 9,07 (1H, с), 8,51 (1H, с), 7,96 (2H, дт), 7,81-7,86 (2H, м), 7,75-7,78 (2H, м), 7,67 (2H, дт), 2,06 (3H, с), 1,96 (3H, с).

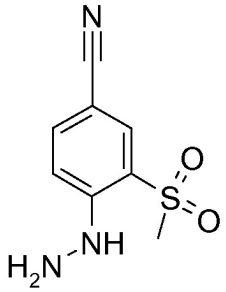
Пример 40

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил]-3-метансульфонилбензонитрил



Стадия 1

4-гидразино-3-метансульфонилбензонитрил (промежуточное соединение 23)

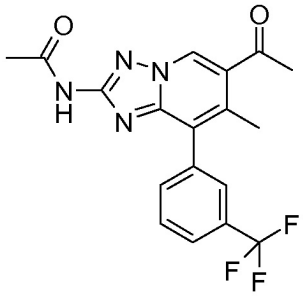


Суспензию 4-фтор-3-(метилсульфонил)бензонитрила (1,96 г, 9,83 ммоль) в IMS (30 мл) обрабатывали моногидратом гидразина (1,19 мл, 24,8 ммоль), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, затем фильтровали, и твердый остаток собирали и сушили в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде кремового твердого остатка (1,64 г).

LC-MS (способ 2): Rt=1,92 минуты, m/z=212 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-ацетил-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил] ацетамид (промежуточное соединение 24)

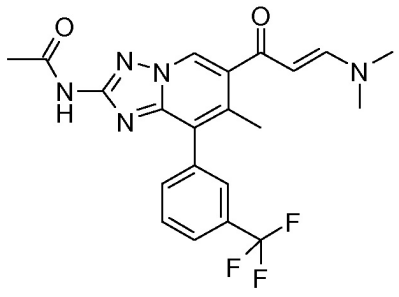


N-[6-Бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил] ацетамид (промежуточное соединение 18, 1,07 г, 2,59 ммоль), дихлорид бис (трифенилфосфин)палладия (II) (91 мг, 0,13 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олово суспендировали в сухом DMF (8 мл) и дегазировали аргоном. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 20 минут, применяя микроволновое облучение. Добавляли 1 M HCl (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа перед распределением между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали насыщенным соляным раствором, затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, получая желтый твердый остаток. Твердый остаток растирали с EtOAc, и твердый остаток собирали фильтрованием, промывая EtOAc, получая заявленное в заголовке соединение в виде кремового твердого остатка (680 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=3,16 минуты, m/z=377,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3

N-[6-(3-диметиламиноакрилоил)-7-метил-8-(трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (промежуточное соединение 25)



Суспензию N-[6-ацетил-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 24, 732 мг, 1,947 ммоль) и диметилацеталя диметилформамида (4 мл) в толуоле (10 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем добавляли EtOAc (50 мл), и полученный в результате осадок собирали фильтрованием, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (508 мг).

LC-MS (способ 1): t=2,82 минуты, m/z=432 $[M+H]^+$.

Стадия 4

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил] пиразол-1-ил}-3-метансульфонилбензонитрил (пример 40)

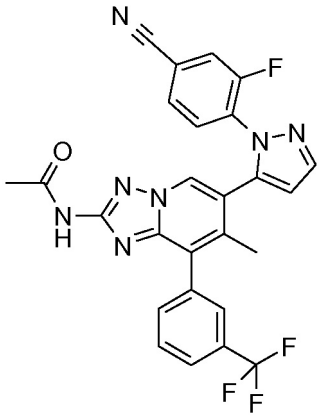
N-[6-(3-диметиламиноакрилоил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (промежуточное соединение 25, 247 мг, 0,573 ммоль) и 4-гидразино-3-метансульфонилбензонитрил (промежуточное соединение 22, 181 мг, 0,86 ммоль) нагревали при 100°C в смеси н-бутанола (10 мл) и конц. HCl (0,3 мл) в течение 1,5 часов. Добавляли EtOAc, и смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-90% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (10 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,44 минуты, m/z=538,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,29 (1H, с), 8,21 (1H, дд, J=8,0, 1,8 Гц), 8,00 (1H, д, 2,0 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,76-7,70 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,10 (2H, с), 3,64 (3H, с), 2,07 (3H, с).

Пример 41

N-[6-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил) [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



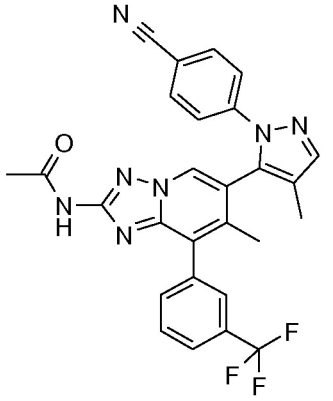
Заявленное в заголовке соединение получали из N-[6-(3-диметиламиноакрилоил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 25, 85 мг, 0,197 ммоль) и 3-фтор-4-гидразинобензонитрила (45 мг, 0,298 ммоль), применяя способы, аналогичные способам, применяемым в примере 40, стадия 4, и примере 26, стадия 1 (22 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,53 минуты, m/z=519,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 10,86 (1H, с), 8,89 (1H, с), 8,02-8,00 (2H, м), 7,88-7,80 (3H, м), 7,77 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=1,9 Гц), 2,04 (3H, с), 1,97 (3H, с).

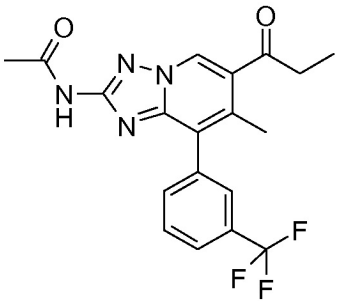
Пример 42

N-[6-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



Стадия 1

N-[7-метил-6-пропионил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (промежуточное соединение 26)



Смесь N-[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 18, 0,5 г, 1,21 ммоль) смешивали с этил-1-пропениловым эфиром (125 мг, 1,45 ммоль), триэтиламином (202 мкл, 1,45 ммоль), ацетатом палладия (II) (3 мг, 0,012 ммоль), три-O-толилфосфином (15 мг, 0,048 ммоль) в DMF (7 мл), дегазировали и затем нагревали при 130°C в течение 5 часов. Добавляли дополнительные количества ацетата палладия (II) (3 мг) и этил-1-пропенилового эфира (125 мг), и нагревание продолжали в течение 5 дней. Добавляли 1 M HCl (5 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 40 минут. Смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), и органический слой промывали насыщенным соляным раствором, затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме.

Полученный в результате остаток очищали хроматографией, элюируя градиентом 0-10% MeOH в DCM, с последующим растиранием с DCM и эфиром. Полученный в результате осадок собирали фильтрованием и сушили, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (11%)

LC-MS (способ 1): Rt=3,37 минуты, m/z=391 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (пример 42)

Заявленное в заголовке соединение получали из N-[7-метил-6-пропионил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение 26, 11 мг, 0,023 ммоль) и 4-гидразинобензонитрила (7 мкл, 0,051 ммоль), применяя способы, аналогичные способам, применяемым в примере 40, стадии 3 и 4. На стадии 4 удалялась ацетильная группа, которую повторно вводили реакцией с ацетилхлоридом, применяя способ, аналогичный способу, применяемому для

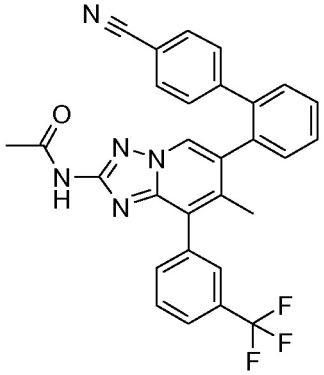
промежуточного соединения 18, получая заявленное в заголовке соединение в виде кремового твердого остатка (3 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,77 минуты, m/z=515,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,89 (1H, с), 9,05 (1H, с), 7,89-7,83 (3H, м), 7,81 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,77-7,72 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,51 (2H, м), 2,07 (3H, с), 2,03 (3H, с), 1,69 (3H, с).

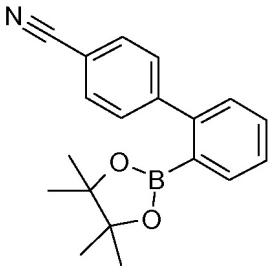
Пример 43

N-[6-(4'-цианобифенил-2-ил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



Стадия 1

2'-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бифенил-4-карбонитрил (промежуточное соединение 27)

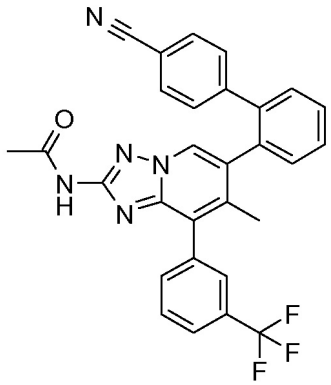


Смесь 2'-бром-бифенил-4-карбонитрила (полученному согласно Tetrahedron 2002, 58, 5779-5787) (250 мг, 0,969 ммоль), бис(пинаколатодибора) (296 мг, 1,162 ммоль) и ацетата калия (332 мг, 3,391 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали в атмосфере аргона, затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (40 мг, 0,049 ммоль), и дегазирование повторяли. Полученную в результате смесь нагревали при 120°C в течение 1 часа, применяя микроволновое облучение. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между водой и DCM, и органический экстракт промывали насыщенным соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде прозрачного масла (120 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=4,25 минуты, m/z=306 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-(4'-цианобифенил-2-ил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид (пример 43)



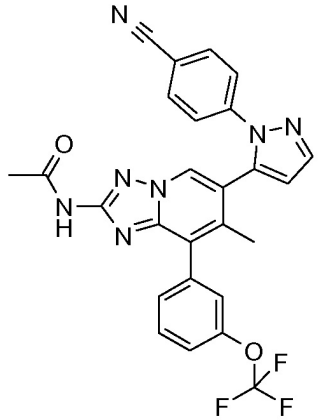
Смесь 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 2, 121 мг, 0,328 ммоль), 2'-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бифенил-4-карбонитрила (промежуточное соединение 27, 120 мг, 0,393 ммоль) и 2 М Na_2CO_3 (0,5 мл) в толуоле дегазировали в атмосфере аргона. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$, и дегазирование повторяли перед тем, как реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 минут, применяя микроволновое облучение. Добавляли дополнительное количество $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг), и нагревание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между водой и DCM, и органический экстракт промывали насыщенным соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Промежуточный 2'-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]бифенил-4-карбонитрил получали после очистки флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-6% MeOH в DCM, получая белый твердый остаток (20 мг). Заявленное в заголовке соединение получали, применяя способ, аналогичный способу, применяемому для промежуточного соединения 18 (4 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,22 минуты, m/z=512,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (1H, ушир.с), 8,69 (1H, с), 7,76-7,64 (4H, м), 7,61-7,47 (6H, м), 7,39 (2H, м), 2,00 (3H, с), 1,66 (3H, с).

Пример 44

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметоксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид



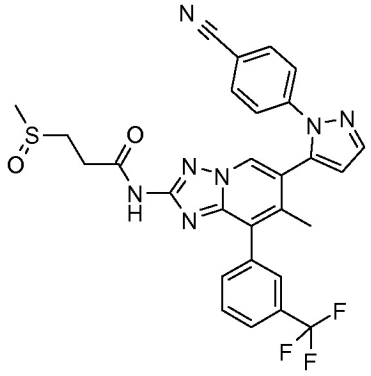
Заявленное в заголовке соединение получали из 5-бром-3-йод-4-метилпиридин-2-иламина и 3-трифторметокси-фенилбороновой кислоты, применяя способы, аналогичные способам, применяемым в примере 1, стадии 1, 2 и 4, с последующим способом для промежуточного соединения 18.

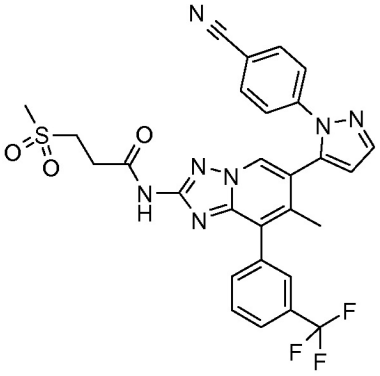
LC-MS (способ 3): Rt=4,69 минуты, m/z=517,9 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,89 (1H, с), 9,01 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м) 7,64 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 7,47-7,39 (2H, м), 7,35 (1H, с), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 2,07 (3H, с), 1,74 (3H, с).

Примеры 45 и 46

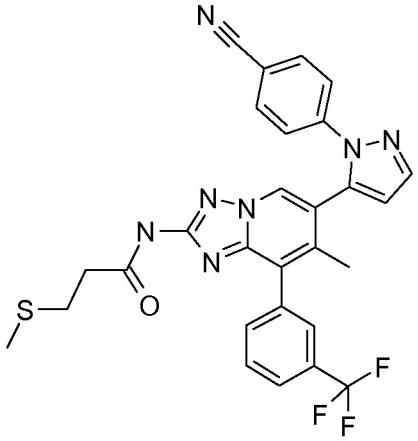
N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфинилпропионамид (пример 45) и N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилпропионамид (пример 46)





Стадия 1

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метилсульфанилпропионамид (промежуточное соединение 28)



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и 3-метилсульфанилпропионовой кислоты (45 0,436 ммоль) способом, аналогичным способу, применяемому в примере 16 (130 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,75 минуты, m/z=562 $[M+H]^+$.

Стадия 2

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфинилпропионамид (пример 45) и N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилпропионамид (пример 46)

К перемешиваемому раствору N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метилсульфанилпропионамида (промежуточное соединение 28, 127 мг, 0,113 ммоль) в

DCM (5 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (29 мг, 0,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество 3-хлорпербензойной кислоты (30 мг), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли дополнительное количество 3-хлорпербензойной кислоты (60 мг), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 22 часов. Реакционную смесь распределяли между 1N NaOH (10 мл) и DCM, и органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-3% MeOH в DCM, и затем препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-98% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка.

Пример 45 (9 мг); LC-MS (способ 3): Rt=4,24 минуты, m/z=578 $[M+H]^+$.

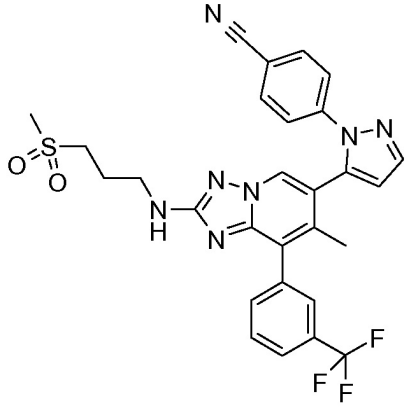
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,09 (1H, с), 9,03 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,78-7,72 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,13-3,01 (2H, м), 2,92-2,72 (2H, м), 2,53 (3H, с), 1,78 (3H, с).

Пример 46 (12 мг); LC-MS (способ 3): Rt=4,50 минуты, m/z=594 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,13 (1H, с), 9,03 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,78-7,72 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,40 (2H, т, J=7,4 Гц), 2,99 (3H, с), 2,86 (2H, ушир.с), 1,77 (3H, с).

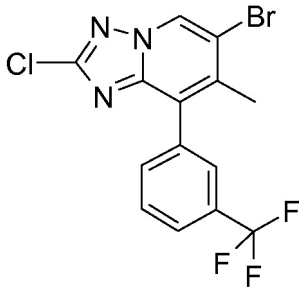
Пример 47

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



Стадия 1

6-бром-2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (промежуточное соединение 29)



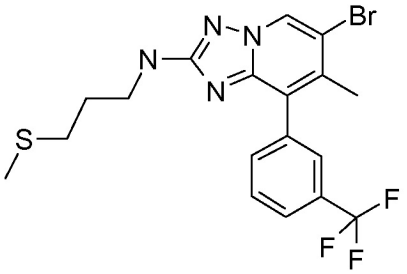
Заявленное в заголовке соединение получали из 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламина (промежуточное соединение 2, 356 мг, 0,959 ммоль), применяя способ, аналогичный способу,

применяемому для промежуточного соединения 14 (130 мг).

LC-MS (способ 5): Rt=4,20 минуты, m/z=389,9/391,9 $[M]^+$.

Стадия 2

[6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-(3-метилсульфанилпропил)амин (промежуточное соединение 30)

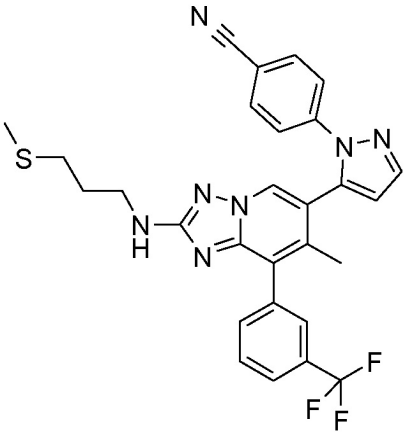


К суспензии 6-бром-2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридина (промежуточное соединение 29, 125 мг, 0,32 ммоль) в IMS (5 мл) добавляли 3-метилсульфанилпропиламин (215 мкл, 1,92 ммоль), и реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 155°C в течение 2 часов. После этого добавляли дополнительное количество 3-метилсульфанилпропиламина (490 мкл), и нагревание продолжали в течение 3 часов, затем добавляли дополнительную порцию 3-метилсульфанилпропиламина (490 мкл), и нагревание продолжали в течение 7 часов. Полученный в результате остаток загружали на SCX-2 картридж и элюировали MeOH, и затем дополнительно очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-50% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного остатка (57 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=4,32 минуты, m/z=459/461 $[M]^+$.

Стадия 3

4-{5-[7-метил-2-(3-метилсульфанил-пропиламино)-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (промежуточное соединение 31)

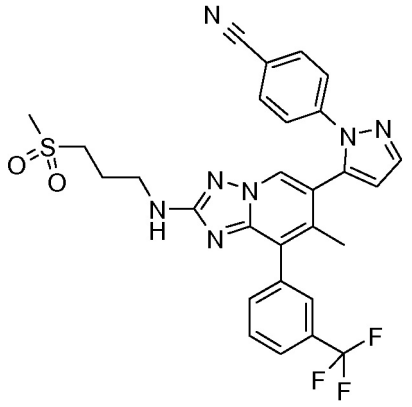


Заявленное в заголовке соединение получали из [6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-(3-метилсульфанилпропил) амина (промежуточное соединение 30, 55 мг, 0,120 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 1, стадия 4 (37 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=4,13 минуты, m/z=548 $[M+H]^+$.

Стадия 4

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



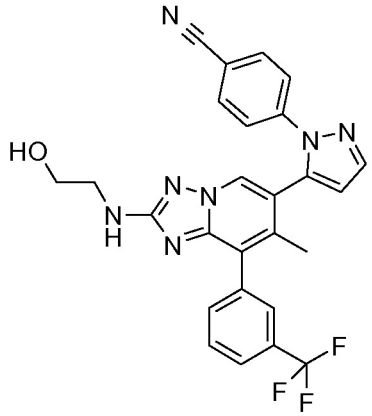
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[7-метил-2-(3-метилсульфанилпропиламино)-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 31, 55 мг, 0,120 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 46 (13 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,72 минуты, m/z=580 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,72 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,68 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,89 (1H, т, J=6,0 Гц), 6,76 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,33-3,22 (2H, м, скрыт.), 3,19-3,08 (2H, м), 2,94 (3H, с), 2,00-1,89 (2H, м), 1,70 (3H, с).

Пример 48

4-{5-[2-(2-гидроксиэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



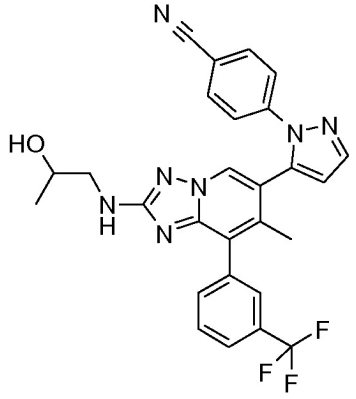
4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (промежуточное соединение 19, 50 мг, 0,104 ммоль) в этаноламине (1,5 мл) нагревали при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между водой и DCM, и органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток растирали с MeCN, и затем очищали препаративной C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 20-90% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (8 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=4,55 минуты, m/z=504 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,71 (1H т, J=7,4 Гц), 7,68 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,63 (1H, т, J=6,0 Гц), 4,59 (1H, т, J=5,5 Гц), 3,53-3,46 (2H, м), 3,27-3,19 (2H, м), 1,70 (3H, с).

Пример 49

4-{5-[2-(2-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



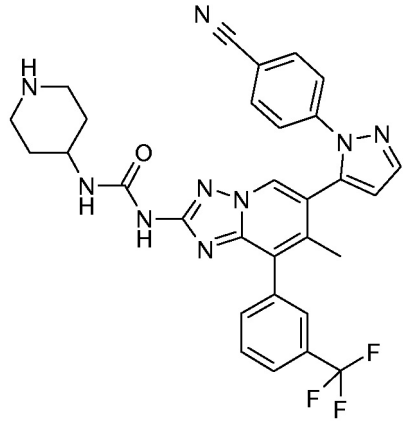
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 60 мг, 0,105 ммоль) и 1-аминопропан-2-ола, применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 48 (16 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=4,72 минуты, m/z=518 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,72 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,78 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,62 (1H, д, J=6,1 Гц), 4,59 (1H, д, J=4,7 Гц), 3,82-3,71 (1H, м), 3,18-3,00 (2H, м), 1,70 (3H, с), 1,05 (3H, д, J=6,3 Гц).

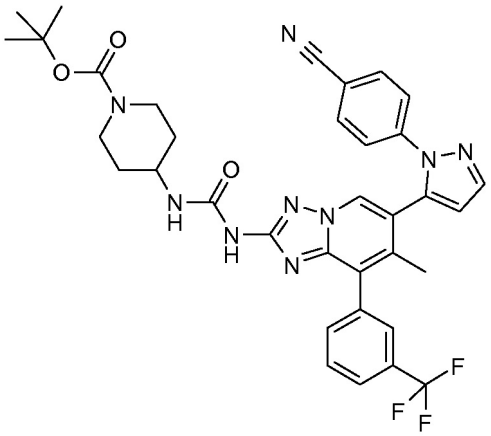
Пример 50

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевина



Стадия 1

трет-бутиловый эфир 4-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 32)



Раствор 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 460 мг, 1,0 ммоль), N-BOC пиперидин-4-изоцианата (680 мг, 3 ммоль) и триэтиламина (0,48 мл, 3,5 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в воду, и продукт экстрагировали в EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали водой, затем соляным раствором и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток подвергали C_{18} ВЭЖХ, элюируя градиентом 30-100% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде желтого твердого остатка (190 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=5,56 минуты, m/z=686,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,02 (1H, с), 8,97 (1H, с), 8,38 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,90-7,84 (2H, м), 7,80-7,65 (4H, м), 7,59-7,54 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,78-3,69 (1H, м), 3,44-3,35 (2H, м), 3,07-2,94 (2H, м), 1,77 (3H, с), 1,74-1,65 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,17-1,061,07 (2H, м).

Стадия 2

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевина (пример 50)

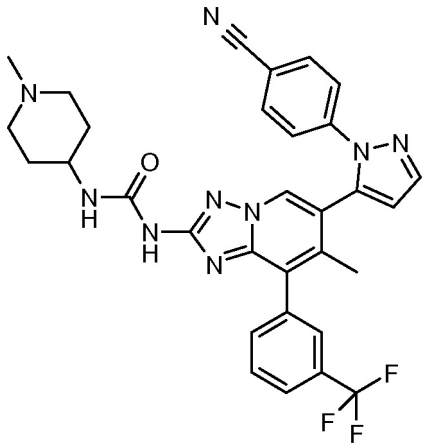
К раствору трет-бутилового эфира 4-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 32, 95 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли толуол (10 мл), и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь распределяли между DCM (15 мл) и водным 2 M Na_2CO_3, и органический экстракт сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (61 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,50 минуты, m/z=586,2 $[M+H]^+$

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,92 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=6,4 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,90-7,80 (3H, м), 7,79-7,67 (3H, м), 7,60-7,54 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,64-3,52 (1H, м), 2,77-2,67 (2H, м), 2,52-2,43 (2H, м), 1,76 (3H, с), 1,74-1,66 (2H, м), 1,18-1,05 (2H, м).

Пример 51

(1-метил-4-пиперидил)[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевина



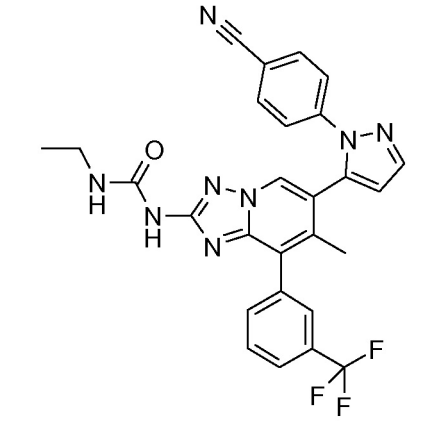
К раствору 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевины (пример 50, 53 мг, 0,09 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида (75 мкл) и 2 капли MeOH, с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (160 мг, 0,75 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между DCM (15 мл) и водным 2 M Na_2CO_3, и органический экстракт сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (19 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,53 минуты, m/z=600,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,91 (1H, с), 8,91 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,86-7,77 (3H, м), 7,75-7,63 (3H, м), 7,57-7,52 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,54-3,40 (1H, м), 2,27-2,14 (2H, м), 1,99-1,91 (3H, с), 1,91 (2H, м), 1,72 (3H, с), 1,70-1,62 (2H, м), 1,16-1,28 (2H, м).

Пример 52

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-этилмочевина



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 100 мг, 0,218 ммоль) и этилизоцианата (90 мкл, 1,089 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому для промежуточного соединения 21 (27 мг).

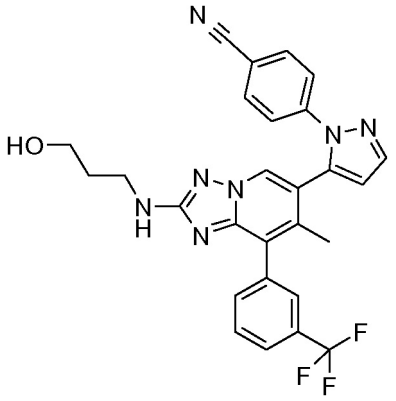
LC-MS (способ 3): Rt=5,04 минут, m/z=530,9 $[M+1]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,88 (1H, с), 8,90 (1H, с), 7,94 (2H, м), 7,83 (2H, м), 7,80-

7,61 (4H, м), 7,53 (2H, м), 6,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,08 (2H, м), 1,74 (3H, с), 0,94 (3H, т, J=7,1 Гц).

Пример 53

4-{5-[2-(3-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил



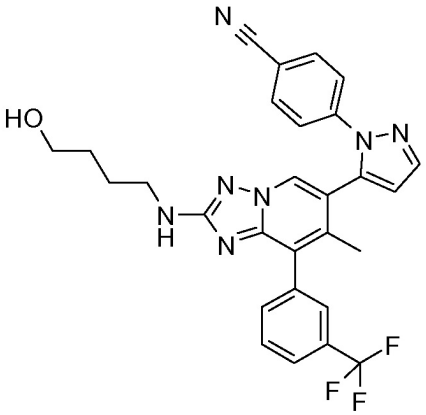
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 60 мг, 0,126 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 48 (13 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,64 минуты, m/z=518,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,68 (1H, с), 7,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,86 (2H, м), 7,76-7,56 (4H, м), 7,53 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,64 (1H, т, J=5,7 Гц), 4,35 (1H, т, J=5,3 Гц), 3,40 (2H, кв, J=6,2 Гц), 3,16 (2H, кв, J=6,7 Гц), 1,64 (3H,с), 1,62 (2H, м).

Пример 54

4-{5-[2-(4-гидроксибутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин-6-ил]-пиразол-1-ил}бензонитрил



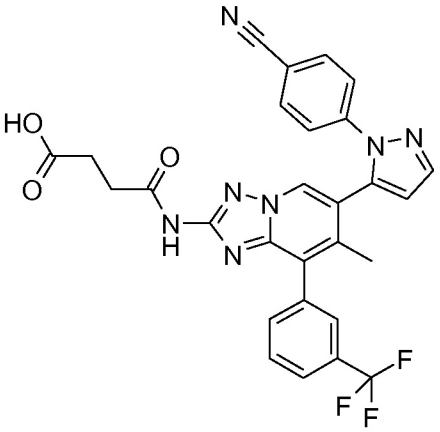
Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-хлор-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (промежуточное соединение 19, 60 мг, 0,126 ммоль) и 4-аминобутан-1-ола (1 мл), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 48 (17 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,72 минуты, m/z=532,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,74-7,66 (2H, м), 7,63 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,77-6,71 (2H, м), 4,35 (1H, т, J=5,2 Гц), 3,38 (2H, кв, J=6,2 Гц), 3,15 (2H, кв, J=6,2 Гц), 1,69 (3H, с), 1,58-1,49 (2H, м), 1,48-1,39 (2H, м).

Пример 55

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-сукцинамовая кислота



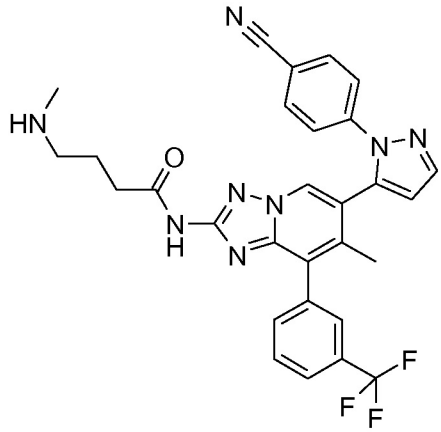
Смесь 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 230 мг, 0,50 ммоль) и 4-метил-морфолина (300 мг, 30,0 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали дигидрофуран-2,5-дионом (250 мг, 2,50 ммоль) и нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 4 часов, и затем термически при 60°C в течение четырех дней. Неочищенную реакционную смесь очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме, получая заявленное в заголовке соединение в виде бесцветного стеклообразного остатка, который затвердевал при стоянии, давая белый твердый остаток (182 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,44 минуты, m/z=560,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,94 (1H, ушир.с), 8,99 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,90-7,85 (2H, м), 7,83-7,65 (4H, м), 7,61-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,9 Гц), 2,59 (1H, ушир.с), 2,2-2,44 (4H, м), 1,76 (3H, с).

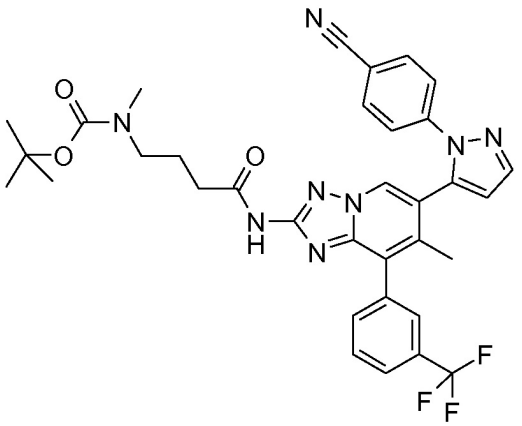
Пример 56

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метиламинобутирамид



Стадия 1:

трет-бутиловый эфир {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}метилкарбаминовой кислоты (промежуточное соединение 33)



Раствор 4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)масляной кислоты (109 мг, 0,50 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали 4-метилморфолином (101 мг, 1,0 ммоль), с последующей обработкой изобутилхлорформиатом (68 мг, 0,5 ммоль), и охлаждали до -22°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, нагревая до -15°C. После повторного охлаждения до -24°C добавляли 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил (пример 1, 230 мг, 0,50 ммоль), и полученную в результате суспензию медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали свежей порцией 1-({[(4-{[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}бутаноил)окси]карбонил}окси)-2-метилпропан, полученной из раствора 4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)масляной кислоты (218 мг, 1,0 ммоль) в THF (5 мл), 4-метилморфолина (101 мг, 1,0 ммоль) и изобутилхлорформиата (137 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, и затем нагревали при 60°C в течение 7 часов. После выдерживания при комнатной температуре в течение 18 часов, летучие компоненты удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток очищали флэш-хроматографией элюируя градиентом 0-100% EtOAc в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме, и полученный в результате остаток (456 мг, 0,5 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали свежей порцией 1-({[(4-{[(трет-бутокси)карбонил](метил)амино}бутаноил)окси]карбонил}окси)-2-метилпропана, полученного из раствора 4-(трет-бутоксикарбонил-метиламино) масляной кислоты (1,09 г, 5,0 ммоль) в THF (20 мл), 4-метилморфолина (760 мг, 7,55 ммоль) и изобутилхлорформиата (680 мг, 5,01 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 65 часов, и затем очищали флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-100% EtOAc в DCM, с последующими 10% MeOH в DCM, получая заявленное в заголовке соединение (241 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=4,06 минуты, m/z=659,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2:

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метиламинобутирамид (пример 56)

Заявленное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}метилкарбаминовой кислоты (промежуточное соединение 33, 164 мг, 0,249 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 50, стадия 2 (52 мг).

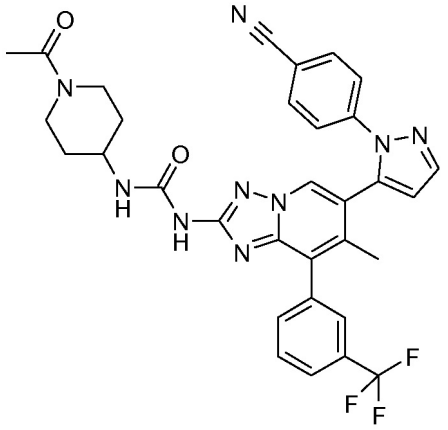
LC-MS (способ 3): Rt=3,55 минуты, m/z=559,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (1H, с), 8,33 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,91-7,86

(2H, м), 7,81 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,78-7,71 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,9 Гц), 2,69-2,62 (2H, м), 2,46-2,38 (2H, м), 2,38 (3H, с), 1,81-1,71 (5H, м).

Пример 57

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевина



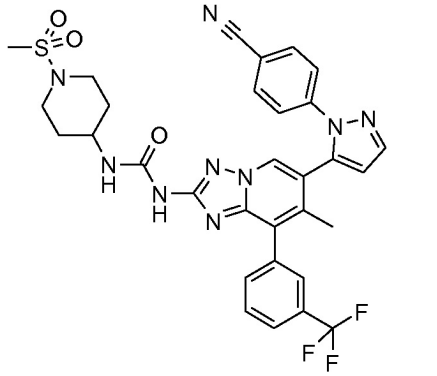
Заявленное в заголовке соединение получали из 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевины (пример 50, 50 мг, 0,085 ммоль) и ацетилхлорида (80 мг, 0,102 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому для промежуточного соединения 17 (30 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,41 минуты, m/z=628,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,02 (1H, с), 8,97 (1H, с), 8,38 (1H, д, J=8,6), 7,98 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,89-7,85 (2H, м), 7,80 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,77-7,65 (3H, м), 7,60-7,54 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,85-3,75 (1H, м), 3,63-3,53 (1H, м), 3,41-3,30 (1H, м), 3,22-3,13 (1H, м), 3,08-2,99 (1H, м), 1,97 (3H, с), 1,82-1,75 (4H, м), 1,73-1,65 (1H, м), 1,28-1,01 (2H, м).

Пример 58

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)мочевина



Заявленное в заголовке соединение получали из 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-ил-мочевины (пример 50, 50 мг, 0,085 ммоль) и метансульфонилхлорида (7,9 мкл, 0,102 ммоль), применяя способ, аналогичный способу, применяемому в примере 27 (30 мг).

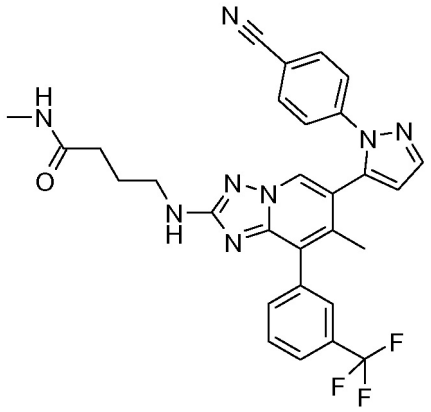
LC-MS (способ 3): Rt=4,75 минуты, m/z=664,0 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,02 (1H, с), 8,98 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=7,4), 7,99 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,90-7,81 (3H, м), 7,79-7,67 (3H, м), 7,60-7,54 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,71-

3,59 (1H, м), 3,30-3,20 (2H, м), 2,94-2,84 (2H, м), 2,80 (3H, с), 1,93-1,82 (2H, м), 1,78 (3H, с), 1,38-1,20 (2H, м).

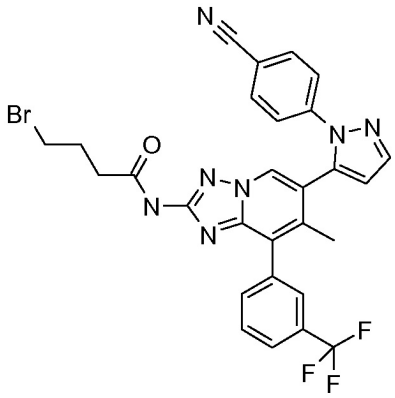
Пример 59

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-метилбутирамид



Стадия 1:

4-бром-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]бутирамид (промежуточное соединение 34)



Заявленное в заголовке соединение получали из 4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила (пример 1, 400 мг, 1,0 ммоль), 4-бромбутирилхлорида (0,5 мл, 4,32 ммоль) и триэтиламина (0,84 мл, 6,02 ммоль) вместо DIPEA, применяя способ, аналогичный способу, применяемому в для промежуточного соединения 17 (362 мг).

LC-MS (способ 5): Rt=3,82 минуты, m/z=608,2/610,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2:

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-метилбутирамид (пример 59)

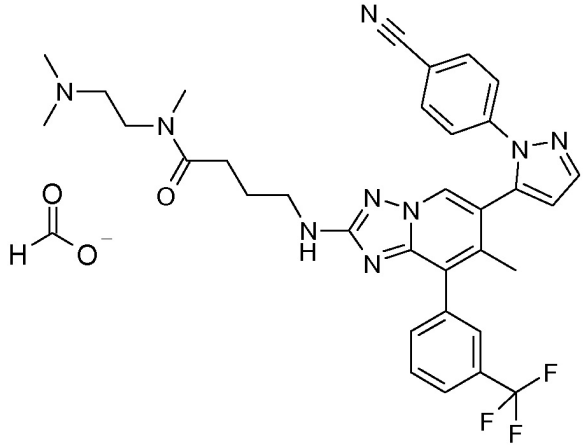
4-Бром-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]бутирамид (промежуточное соединение 34, 122 мг, 0,20 ммоль) растворяли в метиламине (33% по весу в EtOH, 3 мл, 24,09 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали при 120°C при микроволновом облучении в течение 30 минут. После охлаждения, летучие компоненты удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток очищали ВЭЖХ с 20 минутным градиентом, элюируя 40-98% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (67 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=4,53 минуты, m/z=559,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (1H, с), 7,9 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=7,7), 7,74-7,0 (4H, м), 7,59-7,55 (2H, м), 6,78-6,73 (2H, м), 3,13 (2H, кв, J=7,2 Гц), 2,53 (3H, д, J=4,5 Гц), 2,09 (2H, т, 7,2 Гц), 1,78-1,67 (5H, м).

Пример 60

Формиатная соль 4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилбутирамида



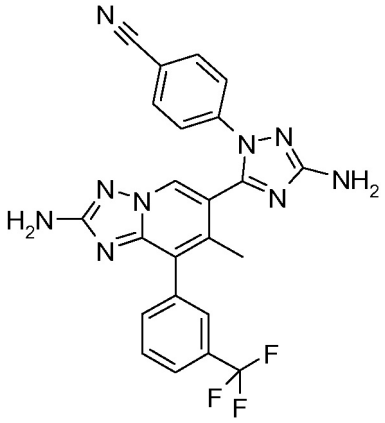
К раствору 4-бром-N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]бутирамида (промежуточное соединение 34, 105 мг, 0,173 ммоль) в IMS (2,0 мл) добавляли N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамин (1,1 мл, 18,63 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 130°C при микроволновом облучении в течение 3 часов и 15 минут. Летучие компоненты удаляли в вакууме, и добавляли дополнительное количество N,N,N'-триметилэтан-1,2-диамина (2,5 мл, 19,67 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 150°C в течение 16 часов, и затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение 48 часов. Летучие компоненты удаляли в вакууме, и полученный в результате остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-80% EtOAc в DCM, затем 10% MeOH в DCM, с последующим 2M NH_3 в MeOH. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток дополнительно очищали ВЭЖХ, X-select C18 колонкой, элюируя градиентом 10-98% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (14 мг).

LC-MS (способ 3): Rt=3,72 минуты, m/z=630,1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72-8,69 (1H, м), 8,26 (0,4H, формат), 7,9 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,74-7,60 (3H, м), 7,59-7,55 (2H, м), 6,79-6,74 (2H, м), 3,37-3,26 (2H, м), 3,17 (2H, кв, J=6,3 Гц), 2,91 (1,7H, с, ротамер), 2,78 (1,3H, с, ротамер), 2,38-2,25 (4H, м), 2,12 (3,7H, с, ротамер), 2,10 (2,3H, с, ротамер), 1,80-1,68 (5H, м).

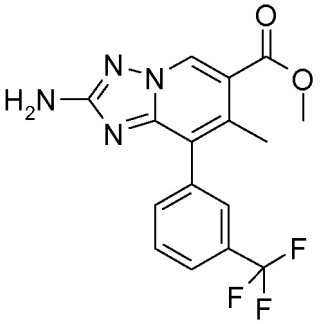
Пример 61

4-{3-амино-5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил][1,2,4]триазол-1-ил}бензонитрил



Стадия 1

метиловый эфир 2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 35)

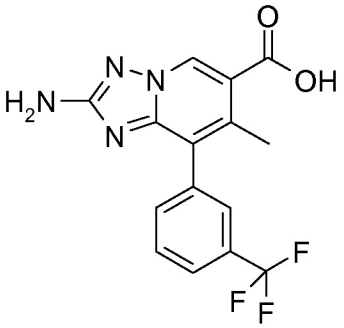


Смесь 6-бром-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламина (1,0 г, 2,695 ммоль), транс-бис(ацетато)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил] дипалладия (II) (253 мг, 0,27 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония, (156 мг, 0,539 ммоль), 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (0,604 мл, 4,043 ммоль) и гексакарбонила молибдена (713 мг, 2,70 ммоль) в смеси MeCN и MeOH (1:1, 10 мл) нагревали при 150°C в течение 30 минут при микроволновом облучении. Полученную в результате смесь охлаждали и фильтровали через Celite®. Растворитель концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией, элюируя 0-80% EtOAc в циклогексане, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого остатка (445 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,24 минуты, m/z=351 $[M+H]^+$.

Стадия 2

2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновая кислота (промежуточное соединение 36)



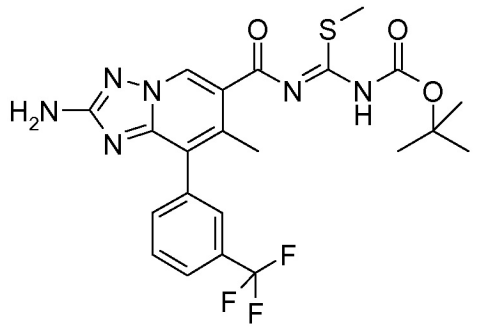
К суспензии метилового эфира 2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 35, 1,0 г, 2,857 ммоль) в THF (10 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид лития (273 мг, 1 1,34

ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1,75 часов. Охлаждали, затем подкисляли до pH 1. Полученный в результате осадок собирали фильтрованием, промывали водой, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (590 мг).

LC-MS (способ 1): Rt=2,88 минуты, m/z=337 $[M+H]^+$.

Стадия 3

трет-бутиловый эфир 2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбонилиминометилтиометил)карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 37)

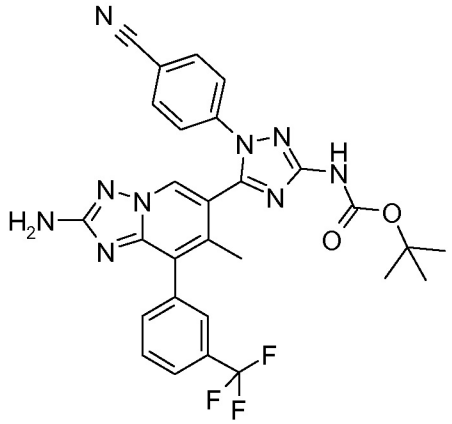


2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 36, 246 мг, 0,732 ммоль) и N-(трет-бутилоксикарбонил)-S-метилизотиомочевину (139 мг, 0,732 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали триэтиламином (306 мкл, 2,196 ммоль) и HATU (384 мг, 1,098 ммоль), и затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и DCM (20 мл), и органическую фазу отделяли и концентрировали в вакууме. Полученный в результате материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (348 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=4,32 минуты, m/z=509 $[M+H]^+$.

Стадия 4

трет-бутиловый эфир [5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-1-(4-цианофенил)-1H-[1,2,4]триазол-3-ил]карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 38)



трет-Бутиловый эфир 2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбонилиминометилтиометил)карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 37, 400 мг, 0,79 ммоль) и гидрохлорид 4-цианофенилгидразина (160 мг, 0,945 ммоль) суспендировали в IMS (25 мл) и нагревали при 80°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% (2N NH_3 в MeOH) в DCM, получая заявленное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого остатка (478 мг).

LC-MS (способ 2): Rt=3,57 минуты, m/z=576 $[M+H]^+$.

Стадия 5

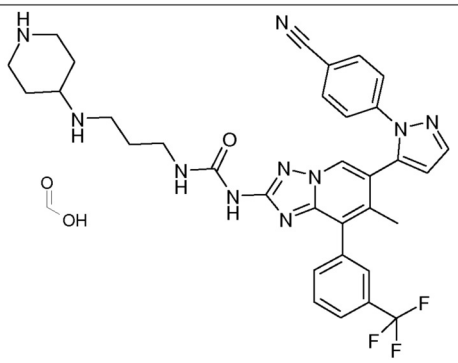
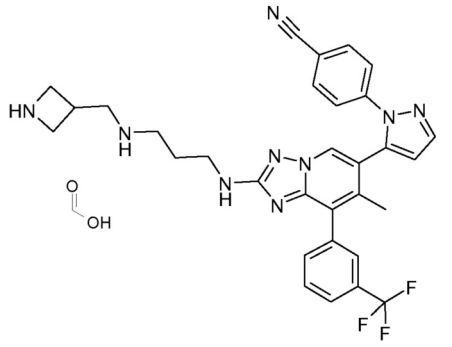
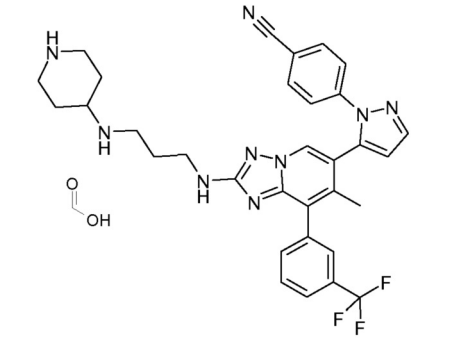
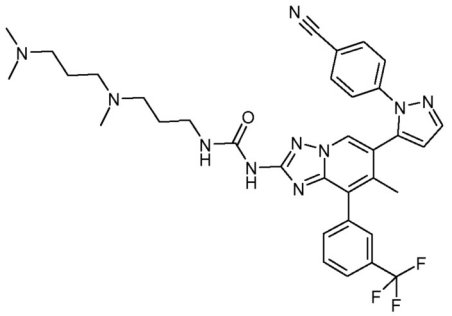
4-{3-амино-5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a] пиридин-6-ил]-[1,2,4]триазол-1-ил}бензонитрил (пример 61)

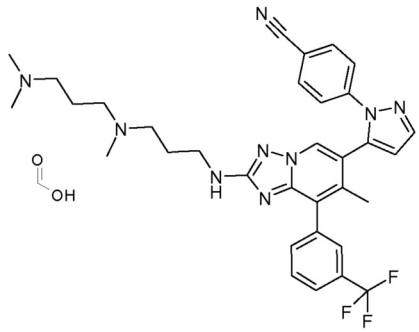
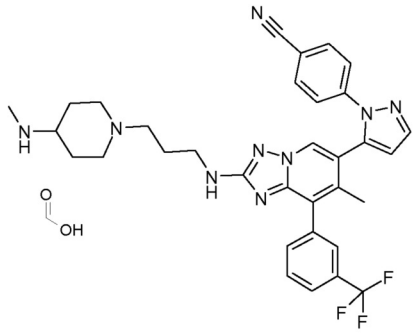
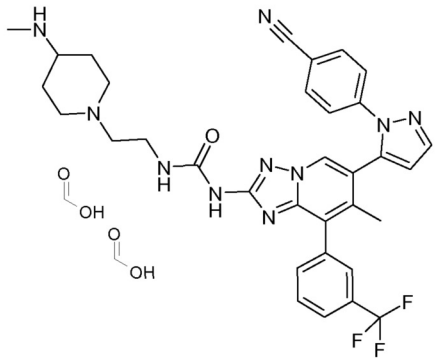
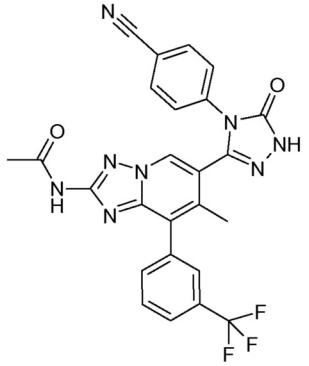
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору трет-бутилового эфира [5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-1-(4-цианофенил)-1H-[1,2,4]триазол-3-ил]карбаминовой кислоты (промежуточное соединение 38, 325 мг, 0,565 ммоль) в DCM (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), и фазы разделяли, затем органическую фазу концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток очищали ВЭЖХ, C18 колонка, элюируя градиентом 40-80% MeCN в воде (+0,1% муравьиная кислота), получая заявленное в заголовке соединение в виде белого твердого остатка (6 мг).

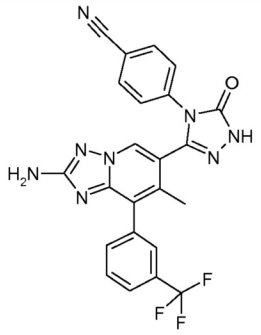
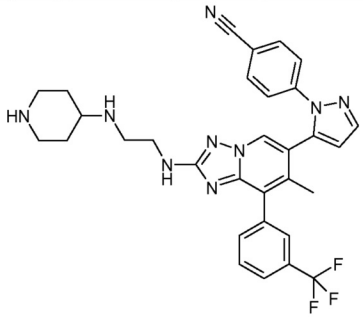
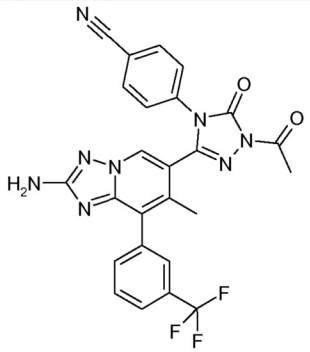
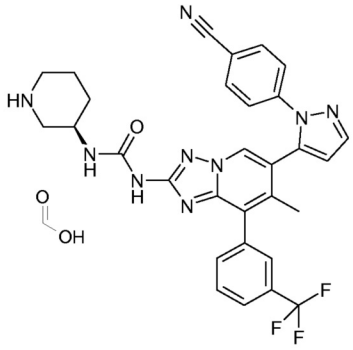
LC-MS (способ 3): Rt=3,89 минуты, m/z=476 $[M+H]^+$.

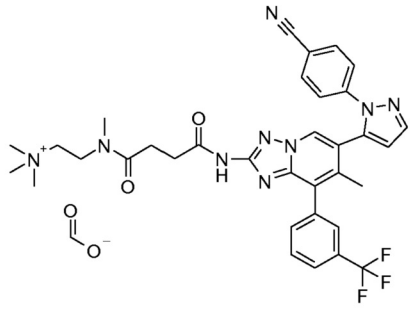
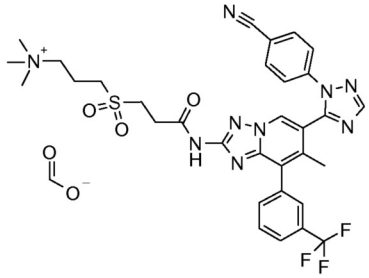
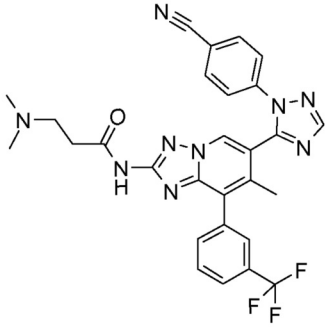
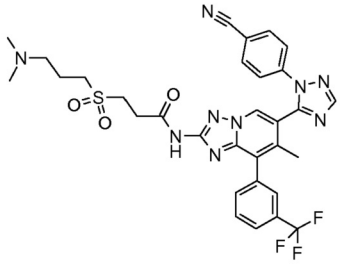
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,73 (1H, с), 7,91-7,84 (2H, м), 7,82-7,67 (4H, м), 7,52-7,47 (2H, м), 6,18 (2H, с), 5,92 (2H, с), 1,88 (3H, с).

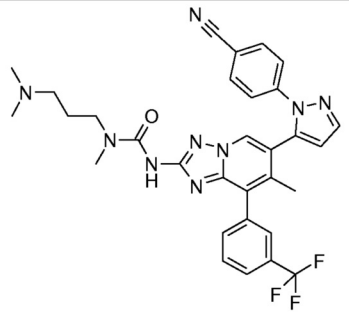
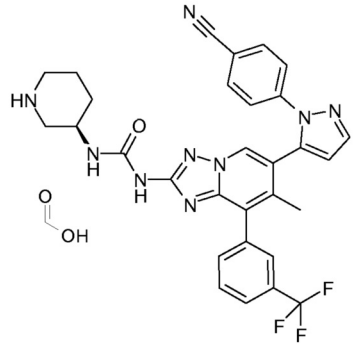
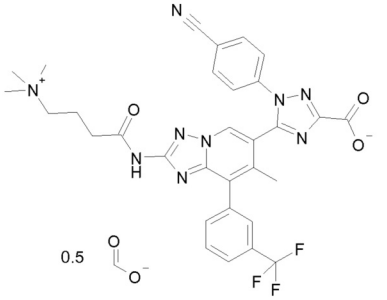
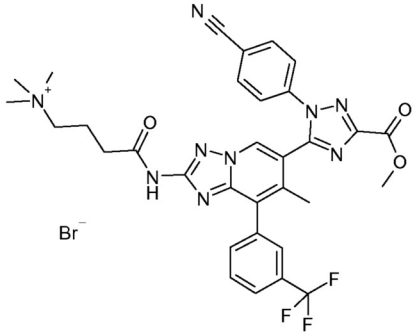
^{1}H ЯМР и LCMS в примерах 62-97 и ссылки на способы их получения приведены далее:

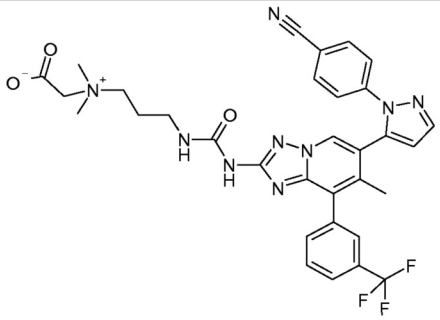
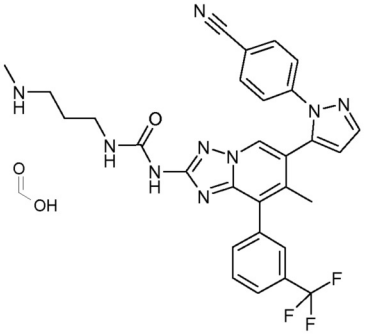
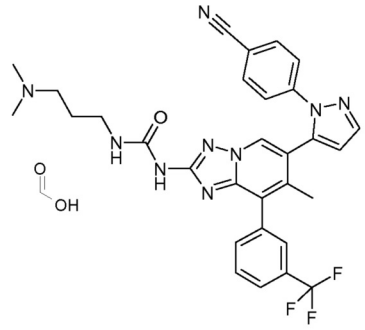
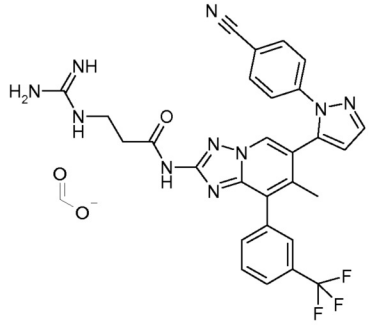
№ примера	Структура	^{1}H ЯМР (400 МГц)	LCMS	Способ получения
62	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-[3-(пиперидин-4-иламино)пропил]мочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 9,94 (1H, с), 8,95 (1H, с), 8,33 (1,7H, с), 8,03-7,95 (2H, м), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,80-7,73 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,62-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,21-3,13 (2H, м), 3,13-3,04 (2H, м), 2,74-2,63 (2H, м), 2,58-2,43 (3H, скрыт.м), 1,81 (2H, м), 1,78 (3H, с), 1,57-1,46 (2H, м), 1,36-1,21 (2H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,10 минут, m/z=643,3	Схема 1 (из примера 1)
63	 4-{5-[2-{3-[(азетидин-3-илметил)амино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 8,70 (1H, с), 8,31 (2H, ушир.с), 7,96 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,72 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68 (1H, ушир.с), 7,63 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,54 (2H, м), 6,80-6,72 (2H, м), 3,86 (2H, т J=9,7 Гц), 3,65-3,54 (2H, м), 3,23-3,25 (2H, м), 2,85-2,73 (1H, м), 2,71-2,64 (2H, м), 2,58-2,49 (2H, скрыт., м), 1,71 (3H, с), 1,69-1,59 (2H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,11 минут, m/z=586,3	Схема 1 (из примера 1)
64	 4-{5-[7-метил-2-[3-(пиперидин-4-иламино)пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 8,71 (1H, с), 8,36 (1,5H, ушир.с), 7,96 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,92-7,87 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,72 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68 (1H, ушир.с), 7,63 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,59-7,54 (2H, м), 6,81-6,72 (2H, м), 3,25-3,15 (2H, м), 3,12-3,02 (2H, м), 2,72-2,55 (5H, м), 1,87-1,76 (2H, м), 1,71 (3H, с), 1,69-1,60 (2H, м), 1,38-1,21 (2H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,10 минут, m/z=600,3	Схема 1 (из примера 1)
65	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропил}мочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 9,92 (1H, с), 8,94 (1H, с), 8,04 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,90-7,85 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,78 (1H, ушир.с), 7,75 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,72-7,67 (1H, м), 7,60-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,18-3,08 (2H, м), 2,23-2,09 (6H, м), 2,03 (6H, с), 2,01 (3H, с), 1,80 (3H, с), 1,54-1,35 (4H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,06 минут, m/z=659,4	Схема 1 (из примера 1)

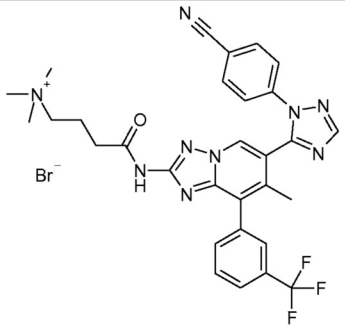
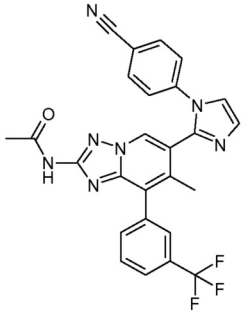
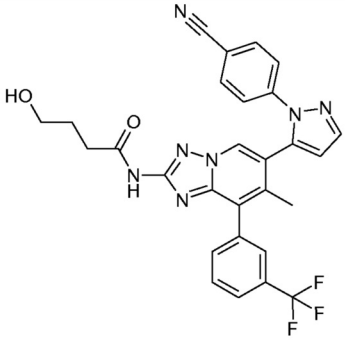
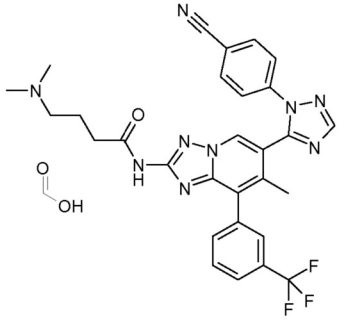
66	 4-{5-[2-{3-[(3-диметиламинопропил)метиламино]пропиламино}-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 8,70 (1Н, с), 8,33 (0,7Н, с), 7,95 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,87 (2Н, м), 7,78 (1Н, д,J=8,0 Гц), 7,71 (1Н, т, J=7,7 Гц), 7,67 (1Н, ушир.с), 7,63 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,54 (2Н, м), 6,77-6,70 (2Н, м), 3,21-3,12 (2Н, м), 2,35-2,29 (2Н, м), 2,26 (2Н, т, J=7,1 Гц), 2,17 (2Н, т, J=7,1 Гц), 2,10 (3Н, с), 2,07 (6Н, с), 1,70 (3Н, с), 1,68-1,57 (2Н, м), 1,53-1,42 (2Н, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,12 минут, m/z=616,3	Схема 1 (из примера 1)
67	 4-{5-[7-метил-2-[3-(4-метиламинопиперидин-1-ил)пропиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 8,71 (1Н, с), 8,26 (1Н, ушир.с), 7,96 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,83 (2Н, м), 7,78 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,72 (1Н, т, J=7,8 Гц), 7,68 (1Н, ушир.с), 7,63 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,55 (2Н, м), 6,78-6,69 (2Н, м), 3,20-3,11 (2Н, м), 2,85 (2Н, м), 2,75-2,62 (1Н, м), 2,44 (3Н, с), 2,31 (2Н, т, J=7,2 Гц), 1,93-1,78 (4Н, м), 1,70 (3Н, с), 1,66 (2Н, м), 1,44-1,29 (2Н, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,09 минут, m/z=614,3	Схема 1 (из примера 1)
68	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]-3-[2-(4-метиламинопиперидин-1-ил)этил]мочевина	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 9,94 (1Н, с), 8,94 (1Н, с), 8,29 (2Н, ушир. с), 7,98 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,95 (1Н, м), 7,91-7,86 (2Н, м), 7,83 (1Н, д, J=7,5 Гц), 7,78-7,72 (2Н, м), 7,68 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,61-7,56 (2Н, м), 6,81 (1Н, д, J=1,8 Гц), 3,26-3,15 (2Н, м), 2,88-2,69 (3Н, м), 2,38 (3Н, с), 2,35-2,28 (2Н, м), 1,99-1,85 (2Н, м), 1,84-1,77 (2Н, скрыт., м), 1,77 (3Н, с), 1,42-1,19 (2Н, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,05 минут, m/z=643,3	Схема 1 (из примера 1)
69	 N-[6-[4-(4-цианофенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 12,49 (1Н, с), 10,90 (1Н, с), 9,05 (1Н, с), 7,94-7,89 (2Н, м), 7,81 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,73 (1Н, т, J=7,6 Гц), 7,71 (1Н, ушир. с), 7,64 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,57-7,53 (2Н, м), 2,06 (3Н, с), 1,95 (3Н, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,78 минут, m/z=519,1 $[M+H]^+$	Схема 15 (It)

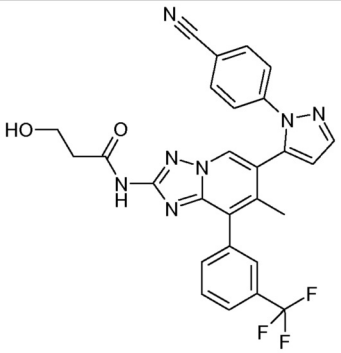
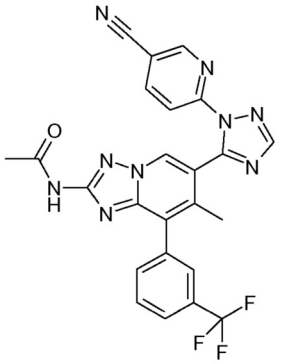
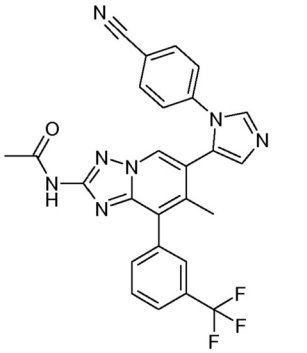
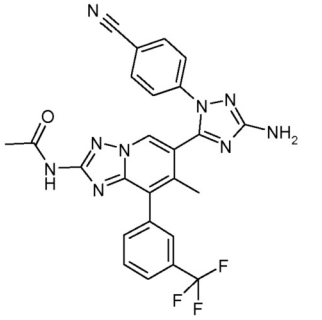
70	 4-{3-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-оксо-1,5-дигидро-[1,2,4]триазол-4-ил}бензонитрил	^{1}H ЯМР (ДМСО) □ 12,42 (1H, с), 8,74 (1H, с), 7,95-7,90 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,70 (1H, n, J=8,0 Гц), 7,63 (1H, ушир.с), 7,59 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,50-7,55 (2H, м), 6,19 (2H, с), 1,87 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,77 минут, m/z=477.0 $[M+H]^+$	Схема 15 (It)
71	 4-{5-[7-метил-2-[2-(пиперидин-4-иламино)этиламино]-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрил	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,31 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,71-7,55 (5H, м), 7,54-7,45 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=1,4 Гц), 5,15 (1H, ушир.с), 3,57-3,52 (2H, м), 3,22-3,06 (2H, м), 2,90 (2H, ушир.с), 2,76-2,51 (3H, м), 1,98-1,81 (2H, м), 1,41-1,21 (2H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,01 минут, m/z=586,2 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
72	 4-{1-ацетил-3-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-оксо-1,5-дигидро[1,2,4]триазол-4-ил}бензонитрил	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 8,72 (1H, с), 7,99-7,95 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,71 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,64 (1H, ушир.с), 7,62-7,56 (3H, м), 6,26 (2H, с), 2,60 (3H, с), 1,94 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,21 минут, m/z=519,1 $[M+H]^+$	Схема 15 (It)
73	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(R)-пиперидин-3-илмочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 9,99 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,28-8,22 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,90-7,86 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,79-7,74 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,60-7,56 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,70-3,58 (1H, м), 3,02-2,92 (1H, м), 2,83-2,73 (1H, м), 2,51-2,42 (1H, м), 2,41-2,31 (1H, м), 1,78 (3H, с), 1,78-1,69 (1H, м), 1,51-1,31 (2H, м), 1,26-1,13 (1H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,61 минут, m/z=586,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)

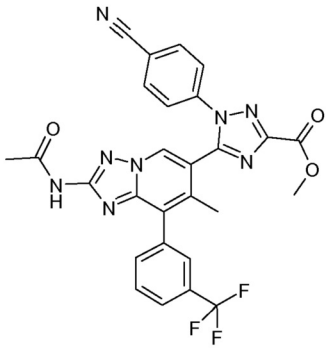
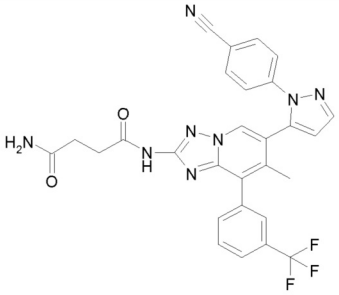
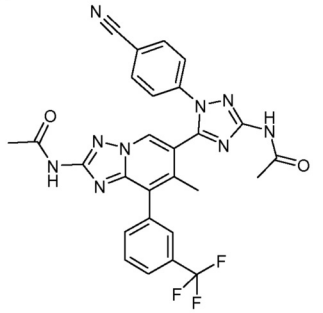
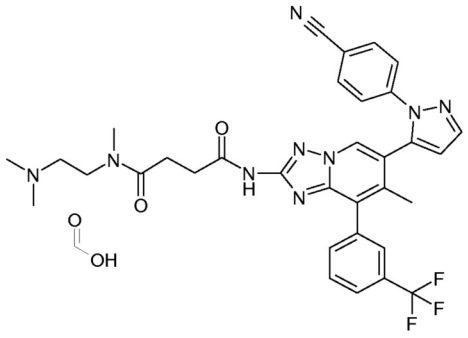
74	 Формиат {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,93 (1H, ушир.с), 8,98-8,96 (1H, м), 8,43 (1H, ушир.с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,76 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, ушир.с), 7,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,82 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,41 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,07 (9H, ушир.с), 3,04 (3H, с), 2,57-2,68 (4H, м), 1,79 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,61 минут, m/z=658,3 $[M]^+$	Схема 1 (из примера 55)
75	 Формиат (3-{2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]этансульфонил}пропил)триметиламмония	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 11,28 (1H, с), 9,08 (1H, с), 8,52 (1H, с), 8,47 (1H, с), 7,99-7,94 (2H, м), 7,87-7,81 (2H, м), 7,79-7,75 (2H, м), 7,77-7,64 (2H, м), 3,35-3,53 (4H, м, скрыт сигналом воды), 3,22 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,07 (9H, с), 2,94-2,78 (2H, м), 2,20-2,09 (2H, м), 1,99 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,40 минут, m/z=680,3 $[M]^+$	Схема 15 (Iu)
76	 Формиат карбоксиметил-(3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил)диметиламмония	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 11,66 (1H, ушир.с), 8,50 (1H, с), 8,25 (1H, с), 7,77-7,69 (4H, м), 7,66 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,61 (1H, д, J=7,4 Гц), 7,52-7,47 (2H, м), 2,68-2,74 (2H, м), 2,66-2,54 (2H, м), 2,37 (6H, с), 2,11 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,34 минут, m/z=560,2 $[M+H]^+$	Схема 15 (Iu)
77	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-диметиламинопропионамид	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,34 (1H, ушир.с), 8,52 (1H, с), 8,27 (1H, с), 7,79-7,71 (3H, м), 7,70-7,62 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,56-7,48 (2H, м), 3,42 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,19-3,09 (2H, м), 2,60 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,35 (6H, с), 2,14-2,09 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2H скрыт растворителем.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,43 минут, m/z=666,3 $[M+H]^+$	Схема 15 (Iu)

78	 3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-1-(3-диметиламинопропил)-1-метилмочевина	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,52 (1H, с), 8,27 (1H, ушир.с), 7,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,73-7,67 (2H, м), 7,71 (1H, с), 7,67-7,62 (2H, м), 7,60 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,50-7,43 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,46 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,0 (3H, с), 2,76-2,62 (2H, м), 2,46 (6H, ушир.с), 1,90 (2H, м), 1,86 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,59 минут, m/z=602,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
79	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(S)-пиперидин-3-илмочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,0 (1H, с), 8,96 (1H, с), 8,26-8,22 (1H, скрыт., м), 8,24 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,80-7,73 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,54 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=1,7 Гц), 3,70-3,59 (1H, м), 3,05-3,93 (1H, м), 2,86-2,75 (1H, м), 2,53-2,48 (1H, скрыт., м), 2,45-2,33 (1H, м), 1,71 (3H, с), 1,78-1,69 (1H, м), 1,53-1,33 (2H, м), 1,26-1,13 (1H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,60 минут, m/z=586,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
80	 Формиат {3-[6-[5-карбокси-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 11,05 (1H, с), 9,04 (1H, с), 8,20 (0,5H, с), 7,97-7,91 (2H, м), 7,86-7,81 (2H, м), 7,86-7,81-7,73 (2H, м), 7,69-7,60 (2H, м), 3,26 (2H, м), 3,05 (9H, с), 2,50-2,39 (2H, м), 2,0 (3H, с), 2,0-1,89 (2H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,09 минут, m/z=632,3 $[M+H]^+$	Схема 18 (Iz')
81	 Бромид {3-[6-[2-(4-цианофенил)-5-метоксикарбонил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,55 (1H, с), 8,42 (1H, ушир.с), 7,79-7,74 (2H, м), 7,73-7,68 (1H, м), 7,67-7,54 (5H, м), 4,07 (3H, с), 3,78-3,64 (2H, м), 3,22 (9H, с), 2,87-2,65 (2H, м), 2,19-2,10 (2H, м), 2,09 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,46 минут, m/z=646,4 $[M+H]^+$	Схема 18 (Iz')

82	 Формиат карбоксиметил-(3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил)диметиламмония	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,00 (1H, с), 9,03 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,94 (1H, т, J=5,6 Гц), 7,92-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,78 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,74 (1H, ушир.с), 7,72 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,62-7,57 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,55-3,48 (4H, м), 3,22-3,13 (2H, м), 3,08 (6H, с), 1,86-1,77 (2H, м), 1,78 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,85 минут, m/z=646,2 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
83	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-метиламинопропил)мочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 9,98 (1H, ушир.с), 8,95 (1H, с), (1H, с), 8,03-7,96 (1H, скрыт., м), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,80-7,73 (2H, м), 7,70 (1H, д, 7,7 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,23-3,13 (2H, м), 2,60 (2H, т, 7,2 Гц), (3H, с), 1,78 (3H, с), 1,68-1,56 (2H, м). Алифатические NH не наблюдали.	LC-MS (Способ 3): Rt=3,59 минут, m/z=574,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
84	 1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(3-метиламинопропил)мочевина	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 9,93 (1H, с), 8,93 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,03 (1H, т, J=5,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,85 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,79-7,73 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,61-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,17-3,08 (2H, м), 2,16 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,06 (6H, с), 1,79 (3H, с), 1,55-1,45 (2H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,61 минут, m/z=588,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
85	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-гуанидинопропионамид	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 11,07 (1H, с), 9,00 (1H, с), 8,41 (1H, с), 8,20 (1H, с), 7,99 (1H, д,J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,76 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,73 (1H, ушир.с), 7,68 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,61-7,65 (2H, м), 6,93 (1H, ушир.с), 6,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 2,70-2,55 (2H, м), 2,52 (2H, скрыт., м), 1,77 (3H, с), NB: амидин NH_2 скрыт 7,79-7,55	LC-MS (Способ 3): Rt=3,58 минут, m/z=573,2 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)

86	 Бромид {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 11,05 (1H, с), 9,05 (1H, с), 8,52 (1H, с), 8,00-7,94 (2H, м), 7,87-7,81 (2H, м), 7,79-7,74 (2H, м), 7,70-7,65 (2H, м), 3,30-3,24 (2H, м), 3,04 (9H, с), 2,48-2,41 (2H, м), 2,00 (3H, с), 1,99-1,91 (2H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,38 минут, m/z=588,3 $[M+H]^+$	Схема 15 (Iu)
87	 N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-имидазол-2-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,42 (1H, с), 7,89 (1H, ушир.с), 7,75-7,69 (3H, м), 7,67-7,61 (2H, м), 7,57-7,50 (1H, м), 7,40 (1H, м), 7,33 (1H, м), 7,32-7,28 (2H, м), 2,27 (3H, ушир.с), 2,07 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,82 минут, m/z=502,2 $[M+H]^+$	Схема 14 (Ip)
88	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-гидроксибутирамид	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,84 (1H, ушир.с), 9,00 (1H, с), 7,98 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,75 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,73 (1H, ушир.с), 7,67 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,61-7,56 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,44 (1H, т, J=4,9 Гц), 3,43-3,35 (2H, м), 2,45-3,34 (2H, м), 1,76 (3H, с), 1,74-1,64 (2H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,38 минут, m/z=546,1 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
89	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамид	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 11,23 (1H, ушир.с), 8,50 (1H, с), 8,31 (1H, ушир.с), 8,27 (1H, с), 7,77-7,70 (4H, м), 7,65 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,54-7,48 (2H, м), 2,79 (2H, т, J=7,1 Гц), 2,68-2,57 (2H, м), 2,52 (6H, с), 2,10 (3H, с), 2,07-1,98 (2H, м)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,38 минут, m/z=574,2 $[M+H]^+$	Схема 15 (Iu)

90	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2Н-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]-3-гидроксипропионамид	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 10,85 (1Н, с), 9,00 (1Н, с), 7,99 (1Н, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2Н, м), 7,82 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,75 (1Н, т, J=7,7 Гц), 7,73 (1Н, ушир.с), 7,68 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,61-7,55 (2Н, м), 6,81 (1Н, д, J=1,8 Гц), 4,61 (1Н, т, J=5,0 Гц), 3,70- 3,63 (2Н, м), 3,30-3,27 (2Н, м), 1,77 (3Н, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,34 минут, m/z=532,1 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 1)
91	 N-[6-[2-(5-цианопиридин-2-ил)-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 10,89 (1Н, ушир.с), 9,04 (1Н, с), 8,80 (1Н, дд, J=1,0,2,0 Гц), 8,57 (1Н, с), 8,55 (1Н, дд, J=8,5, 2,0 Гц), 8,12 (1Н, дд, J=8,8, 0,7 Гц), 7,88 (1Н, ушир.с), 7,86- 7,75 (3Н, м), 2,06 (3Н, с), 1,93 (3Н, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,23 минут, m/z=504,1 $[M+H]^+$	Схема 15 (Iu)
92	 N-[6-[3-(4-цианофенил)-3Н-имидазол-4-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,54 (1Н, с), 7,93-7,87 (2Н, м), 7,75-7,69 (3Н, м), 7,63 (1Н, т, J=7,9 Гц), 7,57 (1Н, ушир.с), 7,46 (1Н, д, J=7,6 Гц), 7,34-7,28 (3Н, м), 2,29 (3Н, ушир.с), 1,87 (3Н, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,53 минут, m/z=502,1 $[M+H]^+$	Схема 14 (Io)
93	 N-[6-[5-амино-2-(4-цианофенил)-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}Н ЯМР (ДМСО) δ 10,91 (1Н, с), 9,07 (1Н, с), 7,88-7,81 (4Н, м), 7,79-7,73 (2Н, м), 7,54-7,48 (2Н, м), 5,97 (2Н, с), 2,06 (3Н, с), 1,96 (3Н, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,91 минут, m/z=518,2 $[M+H]^+$	Схема 18 (Iz) (из примера 61)

94	 Метиловый эфир 5-[2-ацетиламино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-1-(4-цианофенил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбоновой кислоты	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,94 (1H, с), 9,06 (1H, с), 8,03-7,97 (2H, м), 7,86-7,81 (2H, м), 7,80-7,75 (2H, м), 7,75-7,70 (2H, м), 3,96 (3H, с), 2,05 (3H, с), 2,03 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,33 минут, m/z=561,1 $[M+H]^+$	Схема 18 (Iz')
95	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]сукцинамид	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,88 (1H, с), 9,0 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,73 (1H, ушир.с), 7,67 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 7,28 (1H, ушир.с), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,73 (1H, ушир.с), 2,62-2,52 (2H, м), 2,35 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,76 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=4,25 минут, m/z=559,2 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 55)
96	 N-[6-[5-ацетиламино-2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамид	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,93 (1H, с), 10,81 (1H, с), 9,10 (1H, с), 7,97-7,92 (2H, м), 7,86-7,80 (2H, м), 7,79-7,74 (2H, м), 7,65-7,60 (2H, м), 2,13 (3H, ушир.с), 2,05 (3H, с), 2,00 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,81 минут, m/z=560,1 $[M+H]^+$	Схема 18 (Iz) (из примера 61)
97	 N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-N'-(2-диметиламино-этил)-N'-метилсукцинамид	^{1}H ЯМР (ДМСО) δ 10,88 (1H, с), 8,99 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,2 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,91-7,86 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,73 (1H, ушир.с), 7,68 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,60-7,55 (2H, м), 6,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 3,40-3,30 (2H, м), 2,97 (3H, с), 2,65-2,52 (4H, м), 2,40 (1H, т, J=7,0 Гц), 2,30 (1H, т, J=7,0 Гц), 2,18 (3H, ушир.с), 2,14 (3H, с), 1,77 (3H, с)	LC-MS (Способ 3): Rt=3,57 минут, m/z=644,3 $[M+H]^+$	Схема 1 (из примера 55)

Биологические анализы

Соединения настоящего изобретения испытывали на активность в ферментном анализе человеческой нейтрофил-эластазы (HNE).

HNE ферментный анализ

Анализы проводили в 96-луночных планшетах в суммарном объеме для анализа 100 мкл. Конечная концентрация фермента, эластазы, (человеческая эластаза лейкоцитов, Sigma E8140) составляла 0,0036 единиц/лунка или 0,00072 ед/мл. Пептидный субстрат

(MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem #324740) применяли при конечной концентрации 100 мкМ. Конечная концентрация DMSO составляла 1% в буфере для анализа (0,05M Tris.HCl, 0,1M NaCl, 0,1M $CaCl_2$, 0,0005% brij-35, pH 7,5). Ферментативную реакцию начинали добавлением фермента и выдерживали при 25°C в течение 30 минут. После выдерживания реакцию прекращали добавлением ингибитора трипсина соевых бобов (Sigma T9003) при конечной концентрации 50 мкг/лунка. Флуоресценцию измеряли, применяя флуоресцентный спектрофотометр для чтения планшетов Molecular Devices, применяя длину волны возбуждения 380 нм и длину волны излучения 460 нм.

Определяли дозозависимый эффект для каждого соединения, и эффект соединения в каждом эксперименте выражали в виде ингибирования в процентах контрольной флуоресценции фермента. Кривые зависимости эффекта от дозы строили и определяли активность соединения (IC_{50}). Соединения испытывали, по меньшей мере, в двух отдельных экспериментах.

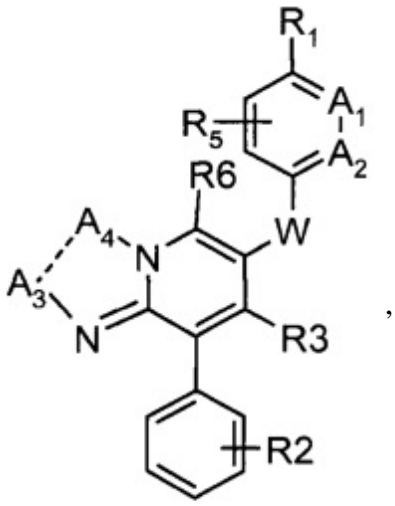
IC_{50} для испытуемых примеров, репрезентативные для настоящего изобретения, показаны в следующей таблице:

Пример	HNE ингибирование
56, 61, 54, 53, 55, 58, 57, 60, 51, 49, 48, 47, 50, 46, 45, 49, 41, 36, 52, 42, 39, 40, 43, 34, 19, 30, 37, 20, 21, 32, 33, 38, 35, 28, 24, 18, 22, 17, 16, 14, 7, 23, 26, 9, 3,	++++
44, 25, 29, 27, 15, 6, 1	+++
13, 12, 31, 10, 8, 2	++
11, 5, 4	+

В таблице выше ингибирование фермента HNE (IC_{50} величины) показаны следующим образом: >500 нМ '+'; 100-500 нМ '++'; 20-100 нМ '+++'; <20 нМ '++++'.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

в которой

R_1 представляет собой -CN;

R_2 выбран из (C_1-C_4)галогеналкила, (C_1-C_4)галогеналкокси;

W представляет собой (i) 5-членное гетероарильное кольцо, где два или три кольцевых атома представляют собой гетероатом N, необязательно замещенное одной группой, выбранной из (C_1-C_4)алкила, группы -NHR_{18}, группы -$COOR_{28}$; или (iii) фенильную группу;

R_{18} представляет собой водород или группу (C_1-C_4)алкилкарбонил;

R_3 представляет собой группу -CH_2-R_{23};

R_{23} представляет собой водород;

R_5 представляет собой водород;

R_6 представляет собой водород;

A_1 представляет собой группу -CR_7=;

A_2 представляет собой группу =CR_8- или группу =N-;

R_7 представляет собой водород;

R_8 выбран из водорода, галогена и группы -SO_2(C_1-C_4)алкил;

A_3--A_4 представляет собой группу, выбранную из группы -CR_4=N-, группы -CR_4=CR_9- и группы -NR_{17}-CO-;

R_9 представляет собой водород;

R_4 представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, -$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{12}$, -NHCOO-R_{13}, -$NHCONR_{27}$-R_{14}, (C_1-C_4)алкокси, -$NH(CH_2)_n$-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$(NH)_q(CH_2)_n$-(C_6H_4)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$NHSO_2$(C_1-C_4)алкила и -$(NH)_r(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

R_{17} представляет собой группу, выбранную из водорода, (C_1-C_4)алкила, -$(CH_2)_n$-(C_6H_4)-SO_2(C_1-C_4)алкила, -$(CH_2)_n$-SO_2(C_1-C_4)алкила и -$(CH_2)_nCONR_{15}R_{16}$;

n равно нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 5;

q равно нулю или 1;

r равно 1;

R_{10} представляет собой водород, группу $(C_1\text{-}C_6)$гидроксиалкил, группу $(C_1\text{-}C_6)$алкиленNR$_a$R$_b$ или группу $(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$;

R_{11} представляет собой водород;

Ra и Rb представляют собой независимо в каждом случае водород, $(C_1\text{-}C_4)$алкил, где $(C_1\text{-}C_4)$алкил может быть необязательно замещен 4-членным гетероциклоалкилом, где один кольцевой атом представляет собой гетероатом N; 6-членный гетероциклоалкил, где один кольцевой атом представляет собой гетероатом N; группу $(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+$R$_e$R$_f$R$_g$; альтернативно, Ra и Rb, вместе с атомом азота, с которым они соединены, могут образовывать 6-членную гетероциклоалкильную кольцевую систему, и где 6-членный гетероциклоалкил необязательно содержит группу -S(O)$_2$- или дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород, азот, причем указанный атом азота необязательно замещен $(C_1\text{-}C_6)$алкилом;

R_a, R_b и R_c, если временно присутствуют, представляют собой, независимо в каждом случае, $(C_1\text{-}C_4)$алкил, где $(C_1\text{-}C_4)$алкил может быть необязательно замещен группой -COOR$_{30}$;

R_e и R_f представляют собой, независимо в каждом случае, $(C_1\text{-}C_4)$алкил;

R_{12} выбран из -(C_6H_4)-SO$_2$$(C_1\text{-}C_4)$алкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_1\text{-}C_4)$галогеналкила, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$$(C_1\text{-}C_4)$алкил, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$$(C_1\text{-}C_4)$алкилNR$_aR_b$, группы -$(CH_2)_n$-S(O)$_t$$(C_1\text{-}C_4)$алкилN$^+R_aR_bR_c$, группы $(C_1\text{-}C_4)$алкилен-NH-(C=NH)-NH$_2$, группы $(C_1\text{-}C_4)$алкилен-CO$_2$H, группы -$(C_1\text{-}C_4)$алкилен-CO$_2$NR$_{25}$R$_{26}$, группы -$(C_1\text{-}C_4)$алкилен-CO$_2$NR$_{25}$$(C_1\text{-}C_6)$алкиленNR$_aR_b$, группы -$(C_1\text{-}C_4)$алкилен-CO$_2NR_{25}$$(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+R_aR_bR_c$, группы -$(C_1\text{-}C_6)$алкиленNR$_aR_b$, группы -$(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+R_aR_bR_c$, где каждая группа может быть необязательно замещена одним заместителем, таким как гидрокси;

t может быть равно нулю, 1 или 2;

R_{13} выбран из $(C_1\text{-}C_6)$алкила, -$(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$, где каждая группа может быть необязательно замещена одним заместителем, выбранными из $(C_1\text{-}C_4)$алкокси и галогена;

R_{14} выбран из $(C_1\text{-}C_4)$алкила, 6-членного гетероциклоалкила, где один кольцевой атом представляет собой N, $(C_1\text{-}C_6)$алкиленNR$_a$R$_b$, -$(C_1\text{-}C_6)$алкиленN$^+$R$_a$R$_b$R$_c$ и $(C_1\text{-}C_4$)алкил(6-членный гетероциклоалкил, где один кольцевой атом представляет собой N), где каждая группа может быть необязательно замещена одним заместителем, выбранными из $(C_1\text{-}C_4)$алкила, -SO$_2$$(C_1\text{-}C_4)$алкила, $(C_1\text{-}C_4)$алкилкарбонила и $(C_1\text{-}C_4$)алкиламино;

R_{15} представляет собой водород, группу $(C_1\text{-}C_6)$алкил, группу $(C_1\text{-}C_6)$алкиленNR$_a$R$_b$;

R_{16} представляет собой группу $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

R_{25} представляет собой водород или $(C_1\text{-}C_4)$алкил;

R_{26} представляет собой водород;

R_{27} представляет собой водород или $(C_1\text{-}C_4)$алкил;

R_{28} представляет собой водород или (C_1-C_4)алкил;

R_{30} представляет собой водород;

где если присутствуют одна или более групп -(C_1-C_6)алкилен$N^+R_aR_bR_c$, они образуют четвертичные соли с фармацевтически приемлемым противоионом;

и где группы R_{18}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{30}, R_a, R_b, R_c, R_e, R_f и n могут принимать одинаковые или отличные значения при каждом появлении, если они присутствуют в более чем одной группе;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где R_2 представляет собой 3-трифторметил.

3. Соединение формулы (I) по п. 1, где W представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, которое является необязательно замещенным.

4. Соединение формулы (I) по п. 1, где A_3--A_4 представляет собой группу -CR_4=N-.

5. Соединение формулы (I) по п. 1, где A_1 представляет собой группу -CR_7=, R_7 представляет собой водород, и A_2 представляет собой группу -CR_8=, и R_8 представляет собой водород или группу -SO_2(C_1-C_4)алкил.

6. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2,7-диметил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-8-(3-трифторметилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилфениламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N,N-диметилацетамида;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-2-ил]-N-метилацетамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропил)-7-метил-3-оксо-8-(3-трифторметилфенил)-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-диметиламиноацетамида;

бромида {[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-диметиламинобутирамида;

бромида {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]пропил}триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;

йодида 4-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,1-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-морфолин-4-илацетамида;

N-[6-[1-(4-цианофенил)-1H-пиразол-5-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-2-(1,1-диоксотиоморфолин-4-ил)ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метансульфонилбензамида;

4-{5-[2-(4-метансульфонилбензиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

2-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N,N-диметилацетамида;

хлорида 1-{[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоил]метил}-1,4-диметилпиперазин-1-ия;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]метансульфамида;

4-{5-[2-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-диметиламино-этиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-метокси-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]пропил}триметиламмония;

бензолсульфоната {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]этил}триметиламмония;

формиата {4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]бутил}триметиламмония;

этилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

2-метоксиэтилового эфира [6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]карбаминовой кислоты;

формиата {3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-илкарбамоилокси]пропил}триметиламмония;

формиата (3-{3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]уреидо}пропил)триметиламмония;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-[1,2,4]триазол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)

[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

4-{5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}-3-метансульфонилбензонитрила;

N-[6-[2-(4-циано-2-фторфенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-4-метил-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-(4'-цианобифенил-2-ил)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметоксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]ацетамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфинилпропионамида;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилпропионамида;

4-{5-[2-(3-метансульфонилпропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксиэтиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(2-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-пиперидин-4-илмочевины;

(1-метил-4-пиперидил)[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-этилмочевины;

4-{5-[2-(3-гидроксипропиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

4-{5-[2-(4-гидроксибутиламино)-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил}бензонитрила;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-сукцинамовой кислоты;

N-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-4-метиламинобутирамида;

1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-3-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]мочевины;

1-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил]-3-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)мочевины;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-метилбутирамида;

4-[6-[2-(4-цианофенил)-2H-пиразол-3-ил]-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-иламино]-N-(2-диметиламиноэтил)-N-метилбутирамида;

4-{3-амино-5-[2-амино-7-метил-8-(3-трифторметилфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил][1,2,4]триазол-1-ил}бензонитрила;

и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующими человеческую нейтрофил-эластазу (HNE) свойствами, содержащая терапевтически эффективное

количество соединения по любому из пп. 1-6 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, которая приспособлена для перорального введения или введения через легкие.

9. Соединение по любому из пп. 1-6, предназначенное для лечения или для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, в котором участвует HNE.

10. Соединение для применения по п. 9, где заболевание или состояние представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, пневмонию, синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), эмфизему легких, эмфизему, вызванную курением, или кистозный фиброз.

11. Соединение для применения по п. 9, где заболевание или состояние представляет собой астму, ринит, псориаз, атопический дерматит, неатопический дерматит, болезнь Крона, язвенный колит или синдром раздраженного кишечника.

12. Способ лечения заболевания или состояния, в котором участвует HNE, включающий введение субъекту, страдающему от данного заболевания, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-6.

13. Способ лечения по п. 12, где заболевание или состояние представляет собой хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхоэктаз, хронический бронхит, фиброз легких, пневмонию, синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS), эмфизему легких, эмфизему, вызванную курением, или кистозный фиброз.

14. Способ лечения по п. 12, где заболевание или состояние представляет собой астму, ринит, псориаз, атопический дерматит, неатопический дерматит, болезнь Крона, язвенный колит или синдром раздраженного кишечника.