

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 025824

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.02.28

(21) Номер заявки
201290121

(22) Дата подачи заявки
2010.07.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ИОННЫХ КАНАЛОВ

(31) 61/228,864; 61/360,037

(32) 2009.07.27; 2010.06.30

(33) US

(43) 2012.10.30

(86) PCT/US2010/043264

(87) WO 2011/014462 2011.02.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Корки Бриттон, Эльзейн Эльфатих,
Цзянг Роберт, Калла Рао, Кобаяси
Тецуя, Колтун Дмитрий, Ли Сяофэнь,
Нотт Грегори, Паркхилл Эрик, Пэрри
Тао, Заблочки Джефф (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) ZAZA A. ET AL.: "Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB LNKD-DOI: 10.1016/J. PHARMTHERA. 2008.06.01, vol. 119, no. 3 , 1 September 2008 (2008-09-01), pages 326-339, XP024528635 ISSN: 0163-7258 [retrieved on 2008-07-01] cited in the application the whole document

WO-A1-2004020440

WO-A1-2009089027

WO-A1-2009005675

WO-A1-2007113226

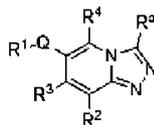
EP-A2-0464572

US-A-4230705

US-A-4654343

ILA SIRCAR: "Synthesis of new 1,2,4-triazol o[4,3-b]pyridazines and related compounds" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING , INC , US LNKD- DOI: 10. 1002/JHET. 5570220424, vol. 22, 1 July 1985 (1985-07-01), pages 1045-1048, XP002508617 ISSN: 0022-152X compounds 3, 8a-8f

(57) Изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами натриевых каналов, а также к их применению для лечения различных болезненных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет. В конкретных вариантах реализации структура соединений представлена формулой III, где R¹, Q, R², R³, R⁴ и R^a описаны в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится к способам получения и применения предложенных соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения



(III)

B1

025824

025824 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и их применению для лечения различных болезненных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Изобретение также относится к способам получения указанных соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

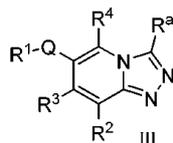
Уровень техники

Поздний натриевый ток (INaL) является долговременным компонентом быстрого тока Na^+ в кардиомиоцитах и нейронах. Многие распространенные неврологические состояния и болезненные состояния сердца связаны с патологическим повышением (INaL), которое вносит вклад в патогенез как электрической, так и сократительной дисфункции у млекопитающих (см., например, Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008), 326-339. Соответственно фармацевтические соединения, которые селективно ингибируют (INaL) у млекопитающих, подходят для лечения подобных болезненных состояний.

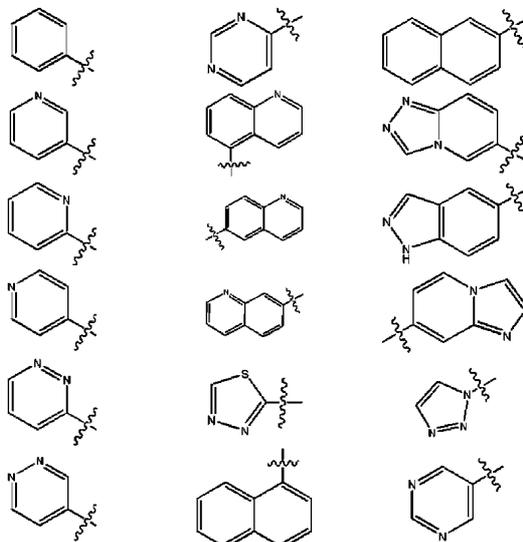
Одним из примеров селективного ингибитора (INaL) является RANEXA®, соединение, одобренное Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) для лечения хронической стабильной стенокардии. Также было показано, что RANEXA® подходит для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемию, реперфузионное повреждение, аритмию и нестабильную стенокардию, а также для лечения диабета. Было бы желательным обеспечение новых соединений, селективно ингибирующих (INaL) у млекопитающих и обладающих такой же селективностью в отношении пикового ингибирования INa как у RANEXA®.

Краткое описание изобретения

Соответственно согласно типовым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены новые соединения, которые функционируют как блокаторы поздних натриевых каналов. Согласно типовым вариантам реализации в изобретении предложены соединения формулы III



где R^1 представляет собой C_{6-20} арил или гетероарил, выбранные из группы, состоящей из



где указанный арил или гетероарил замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, CN , $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, C_1-C_3 алкокси, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, циклоалкила, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы и гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода;

где указанный алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ и $-\text{O}-\text{R}^{20}$;

R^2 независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-20} алкил, amino, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-CN$ и $-N(R^{20})C(O)-R^{22}$;

R^3 независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-20} алкил, $-CF_3$, галоген и $-O-R^{24}$;

R^4 независимо выбран из группы, включающей водород, гидроксил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси, $-R^{25}-N(R^{20})(R^{22})$, $-R^{25}-O-R^{20}$, $-R^{25}-C(O)-O-R^{20}$, $-R^{25}-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-R^{25}-C(O)-O-N(R^{20})(R^{22})$, $-R^{25}-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ и $-R^{25}-O-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$;

Q выбран из ковалентной связи или C_{2-4} алкинилена;

R^a представляет собой водород, C_{1-15} алкил, C_{1-4} алкокси, $-C(O)-O-R^{26}$, $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$, $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$, C_{3-20} циклоалкил, C_{6-20} арил, гетероарил, включающий от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и гетероцикл, включающий от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода,

где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-OCHF_2$, циклоалкила, $-CN$ и C_{1-4} алкокси; и указанные алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-OCHF_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора, и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$; или

R^a представляет собой $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, где

Y представляет собой ковалентную связь или выбран из C_1-C_3 алкилена, возможно замещенного одной или двумя C_1-C_3 алкильными группами или фтором;

Z представляет собой C_{2-4} алкинилен, $-O-$, $-S-$, $-NR^5$, $-NR^5-C(O)-$, $-NR^5-C(O)-NR^5-$ или $-C(O)-NR^5-$, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

также где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-NO_2$, $-O-CF_3$, $-OCF_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$,

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{15} алкила, C_2-C_{15} алкенила, C_2-C_{15} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, C_{6-20} арила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы,

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_{1-20} алкила, моно- или ди- C_{1-20} алкиламино, C_{1-20} алкил- или C_{6-20} арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{6-20} арила, C_{3-20} циклоалкила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; или

если R^{20} и R^{22} присоединены к общему атому азота, то R^{20} и R^{22} могут быть объединены с образованием гетероциклического кольца, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, которое возможно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_{1-20} алкила, моно- или ди- C_{1-20} алкиламино, C_{1-20} алкил- или C_{6-20} арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$, C_{6-20} арила, C_{3-20} циклоалкила;

R^{23} представляет собой ковалентную связь или выбран из группы, состоящей из C_{3-20} циклоалкилена, гетероциклилена, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, C_{6-20} арилена и гетероарилена, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

где указанные циклоалкилен, гетероциклилен, арилен и гетероарилен возможно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_{1-20} алкила, моно- или ди- C_{1-20} алкиламино, C_{1-20} алкил- или C_{6-20} арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, C_{6-20} арила, C_{3-20} циклоалкила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

R^{24} в каждом случае независимо выбран из C_{1-20} алкила или C_{6-20} арила, каждый из которых может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксила, $-OCF_3$, галогена, C_1-C_3 алкокси, $-O-R^{20}$ или C_{1-20} алкила, возможно замещенного галогеном, $-NO_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ или $-O-R^{20}$;

R^{25} в каждом случае независимо представляет собой ковалентную связь или выбран из C_1-C_3 алки-

лена, возможно замещенного одной или двумя C_1 - C_3 алкильными группами; и

R^{26} и R^{28} в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила или циклоалкила, где алкил, фенил и циклоалкил могут быть дополнительно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_{1-4} алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, при условиях, что:

a. если R^a представляет собой $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, Y не является ковалентной связью и Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-C(O)-NR^3-$, $-NR^5-C(O)-$ или NR'' , то R^{25} не представляет собой связь;

b. если R^a представляет собой $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, Y представляет собой ковалентную связь и Z представляет собой $-O-$, $-S-$, или $NR''-$, то R^{25} представляет собой ковалентную связь, а R^{23} не представляет собой C_{3-20} циклоалкилен;

c. если Z представляет собой $-NR^5-C(O)-$, то Y не представляет собой ковалентную связь;

d. R^{23} и R^{25} не могут оба представлять собой ковалентную связь;

f. если R^2 представляет собой замещенный C_{1-20} алкил, то R^a не представляет собой C_{1-25} алкил, C_{3-20} циклоалкил или гетероцикл, включающий от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода.

В некоторых вариантах реализации предложен способ применения соединений формулы III для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, которое поддается лечению блокатором позднего натриевого канала. Соединения согласно настоящему изобретению и их терапевтически приемлемые соли, сложные эфиры, таутомерные формы обладают потенциалом для применения в качестве лекарственных средств для лечения конкретных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, такие как предсердная и желудочковая аритмия, сердечная недостаточность (включая застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность), стенокардия Принцметала (вариантная стенокардия), стабильная и нестабильная стенокардия, стенокардия, вызванная физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемия, рецидивирующая ишемия, ишемия головного мозга, инсульт, ишемическая болезнь почек и ишемия, вызванная трансплантацией органов, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, периферическая артериальная болезнь и перемежающаяся хромота. Подобные заболевания могут также включать диабет и состояния, связанные с диабетом, например периферическую диабетическую нейропатию. Подобные заболевания также могут включать состояния, воздействующие на нейромышечную систему, приводящие к эпилепсии, боли, конвульсиям или параличу.

Согласно конкретным вариантам реализации в изобретении предложены фармацевтические составы, содержащие терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы III) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Таким образом, предпочтительные соединения для применения согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими

7-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;
 6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин;
 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин;
 7-метил-6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин;
 {6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} уксусную кислоту;
 3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин;
 6-(4-трет-бутилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 3-(трифторметил)-6-[4-(триметилсиллил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин;
 6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин;
 6-(4-феноксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 6-(4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 1-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин;
 3-трет-бутил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 3-трет-бутил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 3-этил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 3-циклопропил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 4-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил;
 4-{6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил}бензонитрил;
 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил}бензонитрил;
 3-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 4-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил;
 3-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил;
 метил 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]бензоат;
 3-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 2-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]фенил}пропан-2-ол;
 3-{6-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил}бензонитрил;
 6-(4-феноксифенил)-3-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин;
 3-[6-(4-фторфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил;
 3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин;
 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]бензонитрил;
 6-[2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 3,6-бис[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 3-(пропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-(бифенил-4-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 метил(2E)-3-{6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил}проп-2-
 еноат;
 6-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 2-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]пропан-2-ол;
 6-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 метил 6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-карбоксилат;
 N-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-карбоксамид;
 6-[4-(4-фторфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 2-метил-2-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]фенил}пропаннитрил;
 6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-[4-(пропан-2-илсульфонил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин;
 3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин;
 6-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-[3-(морфолин-4-илметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пи-
 ридин;
 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}бензолсульфонамид;
 3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 N-(4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}фенил)метансульфонамид;
 N-{3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил}ацетамид;
 6-(4-этоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 6-(4-трет-бутоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил}бензамид;
 диэтил 3,3'-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3,6-диилдибензоат;
 6-{3-[4-(метилпиперазин-1-ил)метил]-4-(трифторметокси)фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазо-
 ло[4,3-a]пиридин;
 3-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин;
 N,N-диметил-1-{2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]фе-
 нил}метанамин;

2-(2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензил}амино)-этанол;

N-{3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}пропанамид;

этил 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоат;

этил 3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоат;

6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(4-циклопропилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

N-(2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}фенил)метансульфонамид;

6-[4-(пирозин-2-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

N-({6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метил)метансульфонамид;

6-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(4-феноксифенил)тетразол[1,5-а]пиридин;

6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразол[1,5-а]пиридин;

N-метил-3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензамид;

6-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;

6-[4-(циклопропилокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

7-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(нафталин-2-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(трифторметил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

8-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолин;

6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(4-фтор-2-нитрофеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

2,2-дифтор-2-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]этанол;

6-[4-(2-фторфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(пиридин-4-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин;

N-(2,2,2-трифторэтил)-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин;

N-[5-(трифторметокси)-2-{3-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил}фенил]ацетамид;

6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил;

3,6-бис[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

6-[4-(фенилсульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(нафталин-1-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)анилин;

6-[2-бром-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

{6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил} метанол;

3-(дифторметил)-8-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[(бензилокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[(циклопропилметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} метанол;

6-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[2-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

1-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;

2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин;

1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил} циклопентанкарбонитрил;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(4-фторфеноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[1,1-дифтор-2-(пиридин-3-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[дифтор(метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[дифтор(2-метоксиэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-фенокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-{дифтор[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-[(бензилокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-[дифтор(пиридин-4-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
2-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этоксид)-N,N-диметилэтанамин;
6-[4-(циклопропилметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанол;
2,2,2-трифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол;
(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этоксид)ацетонитрил;
2-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метоксид)этанол;
1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метоксид)пропан-2-ол;
3-{6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-3-ил}бензонитрил;
3-(2-хлор-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
5-(трифторметокси)-8-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолин;
6-[4-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-(фенилэтинил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
1,1-дифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ол;
1-циклопропил-2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол;
этил(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этоксид)ацетат;
N,N-диметил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин;
(2E)-3-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}бут-2-еннитрил;
3-(фенилсульфанил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-(циклопропилэтинил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-[1,1-дифтор-2-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
2-метил-4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бут-3-ин-2-ол;
N-метил-2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензамид;
N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)метансульфонамид;
1,1-дифтор-2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ол;
3-(трифторметил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[2-(2-метоксиэтоксид)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;
6-[6-(циклопропилокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
{5-(трифторметокси)-2-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]феноксид}ацетонитрил;
6-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-(1,3-оксазол-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;
N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)пиридин-2-карбоксамид;
3-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-(2,2,2-трифторэтоксид)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридазин-3-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
6-[4-(трифторметокси)-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{2-[(3,4-дифторбензил)окси]-1,1-дифторэтил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(1,3-тиазол-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(фенилэтинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-фенил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин;

1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}циклопропанкарбонитрил;

2-[3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]-1,3-бензоксазол;

3-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метил)пентан-3-ол;

2,2-дифтор-2-(6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол;

6-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(пропан-2-ил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

3-[дифтор(пиридин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-2-метилпропан-2-ол;

3-{[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(дифтор{[5-(2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(дифтор{[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

3-[дифтор(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолин;

2-[3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол;

3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[дифтор(пиридазин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[1-(4-фторфенил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин;

6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]тетразоло[1,5-а]пиридин;

6-[4-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;

6-[2-этокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[2-(пропан-2-илокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-метил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-({[4-(трифторметил)бензил]окси}метил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{[(4-фторбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[1-(пиридин-2-ил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{[1-(4-хлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(2-{[3-(4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метокси}-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 3-(дифторметил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 3-{[(2-фторбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-({[2-(трифторметил)бензил]окси}метил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-
 дин;
 3-{[(2,4-дифторбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{[(4-хлорбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пи-
 ридин;
 N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)бензамид;
 3-[(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[дифтор(пиримидин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-
 дин;
 3-[(1-фенилэтоксид)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{{[1-(2,4-дихлорфенил)этоксид](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-
 а]пиридин;
 1-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-
 циклобутанол;
 3-{1-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]этил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-
 дин;
 3-{{[(2,4-дихлорбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{{[(2,4-диметилбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{{[(5-метилпиридин-2-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-
 дин;
 3-(дифторметил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин;
 4-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}тетрагидро-2Н-пиран-4-кар-
 бонитрил;
 3-[1-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 трет-бутил (2S)-2-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}мето-
 кси)метил]пирролидин-1-карбоксилат;
 3-{{дифтор(пиридин-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пири-
 дин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-[3-(трифторметил)фенокси][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{{[(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]бен-
 зонитрил;
 3-(дифтор{3-[(2-метоксифенил)сульфанил]-2-метилпропокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фе-
 нил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[дифтор(1-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}этоксид)метил]-6-[4-(трифторметокси)-
 фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)-3-фе-
 нилмочевину;
 3-(дифтор{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]этоксид}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксамид;
 3-{{[(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фе-
 нил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 1-(2-хлорфенокси)-3-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-
 ил}этоксид)пропан-2-ол;
 8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин;
 5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин;
 6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]тетразоло[1,5-б]пиридазин;
 6-{4-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-{4-[дифтор(фенил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(2-метилфенокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-3-(2,5-диметилфенокси)пропан-2-ол;

3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

5-хлор-2-({4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}амино)бензонитрил;

5-(метоксиметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

N-метил-N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин;

({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил}метокси)ацетонитрил;

4-(дифтор{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенокси}метил)бензонитрил;

5-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолин;

3-[1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этил]хинолин;

4-хлор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилин;

4-фтор-N-(4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил)анилин;

3-{[2-(2,6-диметилфенокси)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[дифтор({2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-2-метилхинолин;

4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-2-(трифторметил)хинолин;

6-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хиноксалин;

6-(2-хлор-4-нитрофенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[(бут-2-ин-1-илокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{{2,2-дифторциклопропил}метокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{{1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}метокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[(3,3-дифенилпропокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-фенокси-6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(дифтор{[3-(пиримидин-2-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(дифтор{[3-(пиридин-3-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-{дифтор[(1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-[хлор(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{[4-(трифторметокси)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-фторфенил]этинил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(дифтор{[2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триа-

золо[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)бензил}окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-
 триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {2-фенил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил}метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)-
 фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил}метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)-
 фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил}метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-
 триазоло[4,3-а]пиридин;
 6-циклопропил-2'-(дифтор {6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}мето-
 кси)метил)-3,4'-бипиридин;
 3-[[3-(4-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фе-
 нил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {5-(4-фторфенил)-1,2-оксазол-3-ил}метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-
 триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]три-
 азоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {2-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил}метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-
 триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[[2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил]метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)-
 фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-{2-[2-(2,6-дифторфенил)этокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-
 а]пиридин;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]три-
 азоло[4,3-а]пиридин;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-
 ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[[2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-[[5-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
 3-(дифтор {2-(пиридин-3-ил)бензил}окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-
 а]пиридин; и
 3-(дифтор {2-(1Н-пиразол-1-ил)бензил}окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло-
 [4,3-а]пиридин.

Подробное описание изобретения

Определения и общие параметры.

Используемые в настоящем описании представленные далее слова и фразы, в целом, имеют значе-
 ния, предложенные ниже, за исключением тех случаев, когда в контексте, в котором их используют, ука-
 зано иное.

Термин "алкил" относится к монорадикальной разветвленной или неразветвленной насыщенной уг-
 леводородной цепи, содержащей от 1 до 20 атомов углерода. Этот термин представлен группами, такими
 как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, т-бутил, н-гексил, н-децил, тетрадецил и т. д.

Термин "замещенный алкил" относится к:

1) алкильной группе, определенной выше, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (как правило, 1,
 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила,
 циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо,
 циано, галогена, гидроксид, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гете-
 роциклизтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино,
 гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклокси, гидроксидамино, алкоксидамино, нитро, -SO-алкила, -
 SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутству-
 ют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями,
 выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF₃,
 amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n
 равен 0, 1 или 2; или

2) алкильной группе, определенной выше, которая прерывается 1-10 атомами (например, 1, 2, 3, 4
 или 5 атомами), независимо выбранными из кислорода, серы и NR_a, где R_a выбран из водорода, алкила,
 циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила и гетероциклила. Все заместители
 могут быть дополнительно замещены алкилом, алкокси, галогеном, CF₃, amino, замещенным amino, ци-
 ано или -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2; или

3) алкильной группе, определенной выше, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, опреде-
 ленных выше, а также прерывается 1-10 атомами (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомами), определенными

выше.

Термин "низший алкил" относится к монорадикальной разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Этот термин представлен группами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, т-бутил, н-гексил и т. д.

Термин "замещенный низший алкил" относится к низшему алкилу, определенному выше, содержащему от 1 до 5 заместителей (как правило, 1, 2 или 3 заместителя), определенных для замещенного алкила, или низшей алкильной группе, определенной выше, которая прерывается 1, 2, 3, 4 или 5 атомами, определенными для замещенного алкила, или низшей алкильной группе, определенной выше, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, определенных выше, а также прерывается 1, 2, 3, 4 или 5 атомами, определенными выше.

Термин "алкилен" относится к бирадикалу разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, как правило, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, 1-10 атомов углерода или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода). Этот термин представлен группами, такими как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), изомерные пропилены (например, -CH₂CH₂CH₂- и -CH(CH₃)CH₂-) и т. д.

Термин "низший алкилен" относится к бирадикалу разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, как правило, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Термин "замещенный алкилен" относится к:

1) алкиленовой группе, определенной выше, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (как правило, 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклитио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминсульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2; или

2) алкиленовой группе, определенной выше, которая прерывается 1-10 группами (например, 1, 2, 3, 4 или 5 группами), независимо выбранными из -O-, -S-, сульфоила, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N- и -NRa-, где Ra выбран из водорода, возможно замещенного алкила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и гетероциклила; или

3) алкиленовой группе, определенной выше, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, определенных выше, а также прерывается 1-10 группами, определенными выше. Примерами замещенных алкиленов являются хлорметилен (-CH(Cl)-), аминоэтилен (-CH(NH₂)CH₂-), метиламиноэтилен (-CH(NHMe)CH₂-), изомерные 2-карбоксипропилены (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), этоксиэтил (-CH₂CH₂OCH₂CH₂-), этилметиламиноэтил (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан(-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-) и т. д.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, ковалентно связанной с алкиленовой группой, где арил и алкилен определены в настоящей заявке. "Возможно замещенный аралкил" относится к возможно замещенной арильной группе, ковалентной связанной с возможно замещенной алкиленовой группой. Подобные аралкильные группы представлены бензилом, фенилэтилом, 3-(4-метоксифенил)пропилом и т. д.

Термин "алкокси" относится к группе R-O-, где R представляет собой возможно замещенный алкил или возможно замещенный циклоалкил, или R представляет собой группу -Y-Z, в которой Y представляет собой возможно замещенный алкилен, а Z представляет собой возможно замещенный алкенил, возможно замещенный алкинил или возможно замещенный циклоалкенил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил определены в настоящем описании. Типичные алкоксигруппы представляют собой алкил-O- и включают, в качестве примера, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, 1,2-диметилбутокси и т. д.

Термин "низший алкокси" относится к группе R-O-, в которой R представляет собой возможно замещенный низший алкил, определенный выше. Этот термин представлен группами, такими как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, т-бутокси, н-гексилокси и т. д.

Термин "алкилтио" относится к группе R-S-, где R определен для алкокси.

Термин "алкенил" относится к монорадикалу разветвленной или неразветвленной ненасыщенной углеводородной группы, как правило, содержащей от 2 до 20 атомов углерода (чаще от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащей от 1 до 6 углерод-углеродных двойных связей, например 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи. Типичные алкенильные группы включают этинил (или винил, т. е. -CH=CH₂), 1-пропилен (или аллил, -CH₂CH=CH₂), изопропилен (-C(CH₃)=CH₂), бицикло[2.2.1]гептен и т. д. В том случае, если алкенил присоединен к атому азота, двойная связь не может находиться в альфа-положении относительно атома азота.

Термин "низший алкенил" относится к алкенилу, определенному выше, содержащему от 2 до 6 ато-

мов углерода.

Термин "замещенный алкенил" относится к алкенильной группе, определенной выше, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (как правило, 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклизтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "алкинил" относится к монарадикалу ненасыщенного углеводорода, как правило, содержащему от 2 до 20 атомов углерода (чаще от 2 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода) и содержащему от 1 до 6 углерод-углеродных тройных связей, например 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи. Типичные алкинильные группы включают этинил (-C≡CH), пропаргил (или пропинил, -C≡CCH₃) и т. д. В том случае, если алкинил присоединен к атому азота, тройная связь не может находиться в альфа-положении относительно атома азота.

Термин "замещенный алкинил" относится к алкинильной группе, определенной выше, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (как правило, 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклизтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "аминокарбонил" относится к группе -C(O)NRR, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклиз, или где обе группы R объединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино). Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "сложный эфир" или "сложный эфир карбоновой кислоты" относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклиз, которые могут быть дополнительно замещены алкилом, алкокси, галогеном, CF₃, amino, замещенным amino, циано или -S(O)_nRa, где Ra представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "ациламино" относится к группе -NRC(O)R, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил или гетероциклиз. Все заместители могут быть дополнительно замещены алкилом, алкокси, галогеном, CF₃, amino, замещенным amino, циано или -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "ацилокси" относится к группам -OC(O)-алкил, -OC(O)-циклоалкил, -OC(O)-арил, -OC(O)-гетероарил и -OC(O)-гетероциклиз. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF₃, amino, замещенного amino, циано и -S(O)_nR, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "арил" относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 20 атомов углерода, содержащей единственное кольцо (например, фенил) или несколько колец (например, бифенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил, флуоренил и антрил). Типичные арилы включают фенил, флуоренил, нафтил, антрил и т. д.

Если в определении заместителя арила отсутствуют иные ограничения, то указанные арильные группы могут быть замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями (как правило, 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклизтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограни-

чения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано и $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "арилокси" относится к группе арил-О-, где арильная группа определена выше, и включает возможно замещенные арильные группы, также определенные выше. Термин "арилтио" относится к группе R-S-, где R определен для арила.

Термин "амино" относится к группе $-\text{NH}_2$.

Термин "замещенный amino" относится к группе -NRR, где каждый R независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила при условии, что обе группы R не являются водородом, или группы -Y-Z, в которой Y представляет собой возможно замещенный алкилен, а Z представляет собой алкенил, циклоалкенил или алкинил. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано и $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "карбоксиалкил" относится к группам -C(O)O-алкил, -C(O)O-циклоалкил, где алкил и циклоалкил определены в настоящем описании и могут быть дополнительно замещены алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, галогеном, CF_3 , amino, замещенным amino, циано или $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 20 атомов углерода, содержащих единственное циклическое кольцо или несколько конденсированных колец. Указанные циклоалкильные группы включают в качестве примера структуры с единственным кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил и т. д., или структуры с несколькими кольцами, такие как адамантан и бицикло[2.2.1]гептан, или циклические алкильные группы, которые конденсированы с арильной группой, например индан и т. д.

Термин "замещенный циклоалкил" относится к циклоалкильным группам, содержащим 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей (как правило, 1, 2 или 3 заместителя), выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидроксид, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклилтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфонил, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксид, аминамино, алкоксид, аминамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Термин "замещенный циклоалкил" также включает циклоалкильные группы, где один или более атом углерода в кольце циклоалкильной группы представляет собой карбонильную группу (т. е. атом кислорода представляет собой оксогруппу в кольце). Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано и $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2.

Термин "галоген" относится к фтору, бром, хлору и йоду.

Термин "ацил" означает группу -C(O)R, в которой R представляет собой водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный циклоалкил, возможно замещенный гетероциклил, возможно замещенный арил и возможно замещенный гетероарил.

Термин "гетероарил" относится к группе, содержащей от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, внутри по меньшей мере одного кольца. Термин "гетероарил" включает термины "ароматический гетероарил" и "частично насыщенный гетероарил". Термин "ароматический гетероарил" относится к гетероарилу, в котором по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры ароматических гетероариллов включают пиррол, тиофен, пиридин, хинолин, птеридин. Термин "частично насыщенный гетероарил" относится к гетероарилу, имеющему структуру, эквивалентную исходному ароматическому гетероарилу, в котором одна или более двойная связь в ароматическом кольце исходного ароматического гетероарила является насыщенной. Примеры частично насыщенных гетероариллов включают дигидропиррол, дигидропиридин.

Если в определении заместителя гетероарила отсутствуют иные ограничения, то указанные гетероарильные группы могут быть замещены 1-5 заместителями (как правило, 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидроксид, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила (сложного алкильного эфира), арилтио, гетероарила, гетероарилтио, гетероциклилтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, арилалкила, гетероарила, аминосульфонил, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксид, аминамино, алкоксид, аминамино, нитро, -SO-алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-арила и -SO₂-гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть допол-

нительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано и $-S(O)_nR$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2. Указанные гетероарильные группы могут содержать единственное кольцо (например пиридил или фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил, бензотиазол или бензотиенил). Примеры азотсодержащих гетероциклов и гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин и т. д., а также N-алкоксиазотсодержащие гетероарильные соединения.

Термин "гетероарилокси" относится к группе гетероарил-О-.

Термин "гетероциклил" относится к монарадикальной насыщенной группе, содержащей единственное кольцо или несколько конденсированных колец, содержащей от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода в кольце.

Если в определении заместителя гетероарила отсутствуют иные ограничения, то указанные гетероциклические группы могут быть замещены 1-5 заместителями (как правило, 1, 2 или 3 заместителями), выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, аминокарбонила, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галогена, гидрокси, кето, тиокарбонила, карбокси, карбоксиалкила, арилтио, гетероарилтио, гетероциклилтио, тиола, алкилтио, арила, арилокси, гетероарила, аминосульфоила, аминокарбониламино, гетероарилокси, гетероциклила, гетероциклилокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, $-SO$ -алкила, $-SO$ -арила, $-SO$ -гетероарила, $-SO_2$ -алкила, $-SO_2$ -арила и $-SO_2$ -гетероарила. Если в определении отсутствуют иные ограничения, то все заместители могут быть дополнительно замещены 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, карбоксиалкила, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, CF_3 , amino, замещенного amino, циано и $-S(O)_nR$, где R представляет собой алкил, арил или гетероарил, а n равен 0, 1 или 2. Гетероциклические группы могут иметь единственное кольцо или несколько конденсированных колец. Предпочтительные гетероциклы включают тетрагидрофуранил, морфолино, пиперидинил и т. д.

Термин "тиол" относится к группе $-SH$.

Термин "замещенный алкилтио" относится к группе $-S$ -замещенный алкил.

Термин "гетероарилтиол" относится к группе $-S$ -гетероарил, где гетероарильная группа определена выше, и включает замещенные гетероарильные группы, также определенные выше.

Термин "сульфоксид" относится к группе $-S(O)R$, в которой R представляет собой алкил, арил или гетероарил. "Замещенный сульфоксид" относится к группе $-S(O)R$, в которой R представляет собой замещенный алкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, определенные в настоящем описании.

Термин "сульфон" относится к группе $-S(O)_2R$, в которой R представляет собой алкил, арил или гетероарил. "Замещенный сульффон" относится к группе $-S(O)_2R$, в которой R представляет собой замещенный алкил, замещенный арил или замещенный гетероарил, определенные в настоящем описании.

Термин "кето" относится к группе $-C(O)-$. Термин "тиокарбонил" относится к группе $-C(S)-$.

Термин "карбокси" относится к группе $-C(O)-OH$.

"Возможный" или "возможно" означает, что описываемое далее событие или условие может происходить или может не происходить, и что описание включает случаи, в которых указанное событие или условие происходит, и случаи, в которых событие или условие не происходит.

"Замещенная" группа включает варианты реализации, в которых монарадикальный заместитель связан с единственным атомом замещенной группы (например, с образованием "ветви"), а также включает варианты реализации, в которых заместитель может представлять собой бирадикальную мостиковую группу, связанную с двумя соседними атомами замещенной группы, образуя, таким образом, конденсированное с замещаемой группой кольцо.

Соединение данной формулы (например, "соединение формулы III") охватывает описываемые соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сложные эфиры, гидраты, полиморфы и пролекарства указанных соединений. В дополнение, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более асимметрический центр и могут быть получены в виде рацемической смеси или индивидуальных энантиомеров или диастереоизомеров. Количество стереоизомеров, присутствующих у любого данного соединения данной формулы, зависит от количества присутствующих асимметрических центров (для n асимметрических центров возможны 2^n стереоизомеров). Индивидуальные стереоизомеры можно получать путем разделения рацемической или нерацемической смеси промежуточного вещества на некоторой подходящей стадии синтеза или путем разделения соединения при помощи традиционных способов. В рамках настоящего изобретения включены индивидуальные стереоизомеры (включая индивидуальные энантиомеры и диастереоизомеры), а также рацемические и нерацемические смеси стереоизомеров, все из которых обозначены структурами, представленными в настоящем описании, если конкретно не указано иное.

"Изомеры" представляют собой различные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную

формулу.

"Стереоизомеры" представляют собой изомеры, которые различаются исключительно расположением атомов в пространстве.

"Энантимеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантимеров является "рацемической" смесью. Термин "(±)" используют для обозначения рацемической смеси в соответствующих случаях.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

Абсолютная стереохимия определяется согласно R/S-системе Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, то стереохимия каждого хирального атома углерода может быть определена как R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, обозначают (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскость поляризованного света на длине волны D-линии натрия.

Любые формулы или структуры, представленные в настоящем описании, включая соединения формулы I, также представляют собой немеченые формы, а также, изотопно-меченые формы соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, обозначенные формулами, представленными в настоящем описании, с тем исключением, что один или более атом замещен на атом, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть входить в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, не ограничивающиеся только ими, 2H (дейтерий, D), 3H (тритий), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl и 125I. Различные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, например соединения, в состав которых входят радиоактивные изотопы, такие как 3H, 13C и 14C. Указанные изотопно-меченые соединения могут подходить для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, детектирования или визуализации, например позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), включая исследования распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или для радиационного лечения пациентов.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DPMK (лекарственный метаболизм и фармакокинетика), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может приводить к конкретным терапевтическим преимуществам, возникающим в результате метаболической стабильности, например увеличенному периоду полувыведения или пониженной требуемой дозе. Меченое 18F соединение может подходить для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства можно, в целом, получать при помощи способов, описанных на схемах или в примерах и примерах получения, представленных далее, путем замены не меченного изотопами реагента на легкодоступный изотопно-меченый реагент. Также замена более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. 2H или D), может приводить к конкретным терапевтическим преимуществам, возникающим в результате повышенной метаболической стабильности, например увеличенному периоду полувыведения, или пониженной требуемой дозе, или к увеличению терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривают в качестве заместителя соединения формулы (I).

Концентрацию указанного более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять при помощи фактора изотопного обогащения. Понимают, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, не обозначенный в виде конкретного изотопа, представляет собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, в том случае, когда элемент обозначен конкретно как "H" или "водород", понимают, что данный элемент включает водород в его природном изотопном составе. Соответственно понимают, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, конкретно обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое является достаточным для эффективного лечения, определенного далее, при введении млекопитающему, нуждающемуся в подобном лечении. Терапевтически эффективное количество изменяется в зависимости от субъекта и болезненного состояния, требующего лечения, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т. д., и может быть легко определено специалистом в данной области.

Термин "лечение" или "лечащий" означает любое лечение заболевания у млекопитающего, включающее:

- i) предотвращение заболевания, приводящее к отсутствию развития клинических симптомов заболевания;
- ii) подавление заболевания, которое представляет собой прекращения развития клинических симптомов; и/или
- iii) ослабление заболевания, которое приводит к регрессированию клинических симптомов.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать соли кислот и/или оснований вследствие присутствия amino и/или карбоксильных групп или групп, аналогич-

ных указанным.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и не являются биологически или любым иным образом нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получать из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, натриевые, калиевые, литиевые, аммонийные, кальциевые и магниевые соли. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два заместителя амина являются различными и выбраны из группы, состоящей из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла и т. д. Также включены амины, в которых два или три заместителя совместно с атомом азота аминоксигруппы образуют гетероциклическую или гетероарильную группу.

Конкретные примеры подходящих аминов включают, исключительно в качестве примеров, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглутамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. д.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот можно получать из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соли хлороводородной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и т. д. Соли, полученные из органических кислот, включают соли уксусной кислоты, пропановой кислоты, гликолевой кислоты, виноградной кислоты, оксалиловой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, метансульфокислоты, этансульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, салициловой кислоты и т. д.

Используемый в настоящем описании "фармацевтически приемлемый носитель" включает всевозможные растворители, дисперсионные среды, оболочки, противобактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты для задержки всасывания и т. д. Применение подобной среды и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда традиционная среда или агент являются несовместимыми с активным ингредиентом, предполагается применение указанной среды или агента в терапевтических композициях. Вспомогательные активные ингредиенты также могут входить в состав композиций.

"Коронарные заболевания" или "сердечно-сосудистые заболевания" относятся к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, обусловленным любым одним или более чем одним из, например, сердечной недостаточности (включающей конгестивную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность и систолическую сердечную недостаточность), острой сердечной недостаточности, ишемии, рецидивирующей ишемии, инфаркта миокарда, аритмий, стенокардии (включающей стенокардию, вызванную физическими нагрузками, вариантную стенокардию, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию), острого коронарного синдрома, диабета и перемежающейся хромоты.

"Перемежающаяся хромота" означает боль, связанную с периферической артериальной болезнью. "Периферическая артериальная болезнь" или ПАБ является типом окклюзивной болезни периферических сосудов (БПС). ПАБ действует на артерии, расположенные вне сердца и мозга. Наиболее распространенным симптомом ПАБ является болезненное сжатие тазобедренных суставов, бедренных костей или икроножных мышц при ходьбе, подъеме по лестницам или физических нагрузках. Боль называют перемежающейся хромотой. Перечисляемые симптомы перемежающейся хромоты включают ПАБ и БПС.

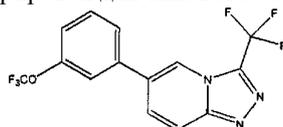
Аритмия относится к любому аномальному сердечному ритму. Брадикардия относится к аномально медленному сердечному ритму, при этом тахикардия относится к аномально быстрому сердечному ритму. Используемое в настоящем описании лечение аритмии включает лечение наджелудочковой тахикардии, такой как мерцательная аритмия, трепетание предсердий, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия и желудочковые тахикардии (ЖТ), включающие идиопатическую желудочковую тахикардию, мерцание желудочков, синдром преждевременного возбуждения и желудочковую тахикардию типа "пируэт" (TdP).

Если данная группа (фрагмент), описанная в настоящем описании, присоединена ко второй группе,

а место присоединения не уточнено, данная группа может быть присоединена в любом доступном месте данной группы к любому доступному месту второй группы. Например, "низший алкилзамещенный фенил", если места присоединения не уточнены, может иметь любое доступное место присоединения низшей алкильной группы к любому доступному месту фенильной группы. В этом смысле "доступное место" представляет собой место в группе, в котором атом водорода группы может быть замещен на заместитель.

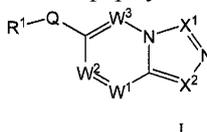
Номенклатура.

Названия соединений согласно настоящему изобретению получены при помощи программного обеспечения ACD/Name для составления названий химических соединений (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto). Другие соединения или радикалы могут быть названы общими названиями или системными или внесистемными названиями. Пример названия и порядка атомов в соединениях согласно настоящему изобретению проиллюстрирован для типового соединения формулы I



которое называется 6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-а]пиридин. Соединения формулы I.

Соответственно согласно типовым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены соединения, которые выступают в качестве блокираторов натриевых каналов. Согласно типовым вариантам реализации изобретение относится к соединениям формулы I



где R¹ представляет собой арил или гетероарил,

где указанный арил или гетероарил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, -NO₂, CN, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -O-CF₃, -O-R²⁰, -S-R²⁰, -C(O)-R²⁰, C(O)OH, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)-C(O)-R²², -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶, -S(=O)₂-R²⁰, -S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²), C₁-C₃ алкокси, C₁₋₄ алкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклила;

где указанный алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, -NO₂, -O-CF₃, -O-CF₂, фенила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN и -O-R²⁰,

W¹ представляет собой N или CR², где R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного алкила, amino, возможно замещенного алкокси, -CF₃, -O-CF₃, -CN и -N(R²⁰)C(O)-R²²,

W² представляет собой N или CR³, где R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного алкила, -CF₃, галогена и -O-R²⁴,

W³ представляет собой N или CR⁴, где R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁-C₃ алкокси, -R²⁵-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-O-R²⁰, -R²⁵-C(O)-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-C(O)-O-N(R²⁰)(R²²), -R²⁵-N(R²⁰)-C(O)-R²² и -R²⁵-O-C(O)-N(R²⁰)(R²²),

где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена,

Q выбран из ковалентной связи или C₂₋₄ алкинилена; X¹ представляет собой N или CR^a, где

R^a представляет собой водород, C₁₋₁₅ алкил, C₁₋₄ алкокси, -C(O)-O-R²⁶, -C(O)-N(R²⁶)(R²⁸), -N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил,

где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, -NO₂, -O-CF₃, -OCHF₂, циклоалкила, -CN и C₁₋₄ алкокси; и

указанный алкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, -NO₂, -O-CF₃, -OCHF₂, фенила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN и -O-R²⁰; или

R^a представляет собой -Y-Z-R²⁵-R²³-R²⁰, где

Y представляет собой ковалентную связь или выбран из C₁-C₃ алкилена, возможно замещенного одной или двумя C₁-C₃ алкильными группами или фтором;

Z представляет собой C₂₋₄ алкинилен, -O-, -S-, -NRⁿ, -NR⁵-C(O)-, -NRⁿ-C(O)-NR⁵- или -C(O)-NR³-, где каждый Rⁿ и R⁵ независимо представляет собой водород или низший C₁₋₆ алкил; и

также где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, -NO₂, -O-CF₃, -O-CF₂, фенила, гетероциклила, гетероарила, цикло-

алкила, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ и $-O-R^{20}$;

X^2 представляет собой N или CR^b ;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного алкила, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-O-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$, $-CF_2-R^{20}$, $-CF_2-C(O)-O-R^{20}$, $-CF_2-C(O)-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-CF_2$ -тетразолила, $-C(O)-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-N(R^{20})-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ и $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$, $-R^{25}$ -возможно замещенного гетероарила, $-R^{25}$ -возможно замещенного арила;

R^{20} и R^{22} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{15} алкила, C_2-C_{15} алкенила, C_2-C_{15} алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, алкила, моно- или диалкиламино, алкил- или арил- или гетероариламида, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, арила, циклоалкила и гетероарила; или

если R^{20} и R^{22} присоединены к общему атому азота, то R^{20} и R^{22} могут быть объединены с образованием гетероциклического кольца, которое возможно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, алкила, моно- или диалкиламино, алкил- или арил- или гетероариламида, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$, арила, циклоалкила;

R^{23} представляет собой ковалентную связь или выбран из группы, состоящей из циклоалкилена, гетероциклилена, арилена и гетероарилена,

где циклоалкилен, гетероциклилен, арилен и гетероарилен возможно замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, алкила, моно- или диалкиламино, алкил- или арил- или гетероариламида, $-NO_2$, $-SO_2R^{26}$, $-CN$, C_{1-3} алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, арила, циклоалкила и гетероарила;

R^{24} в каждом случае независимо выбран из алкила или арила, каждый из которых может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксила, $-OCF_3$, галогена, C_1-C_3 алкокси, $-O-R^{20}$ или алкила, возможно замещенного галогеном, $-NO_2$, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ или $-O-R^{20}$;

R^{25} в каждом случае независимо представляет собой ковалентную связь или выбран из C_1-C_3 алкилена, возможно замещенного одной или двумя C_1-C_3 алкильными группами; и

R^{26} и R^{28} в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила или циклоалкила, где алкил, фенил и циклоалкил могут быть дополнительно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила галогена, C_{1-4} алкокси, $-CF_3$ и $-OCF_3$;

или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство или сольват указанного соединения,

при условиях, что:

а) если X^1 представляет собой CR^a , R^a представляет собой $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, Y не является ковалентной связью и Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NR^3-$, $-NR^5-C(O)-$ или $NR''-$, то R^{25} не может представлять собой связь;

б) если X^1 представляет собой CR^a , R^a представляет собой $-Y-Z-R^{25}-R^{23}-R^{20}$, Y представляет собой ковалентную связь и Z представляет собой $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $NR''-$, то R^{25} представляет собой ковалентную связь, а R^{23} не является циклоалкиленом;

с) если Z представляет собой $-NR^5-C(O)-$, то Y не является ковалентной связью;

д) R^{23} и R^{25} не могут оба представлять собой ковалентную связь;

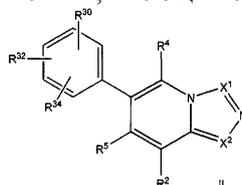
е) если X^1 представляет собой CR^a , Q представляет собой связь, R^1 представляет собой гетероарил, а все W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , то гетероарил R^1 не может быть дополнительно замещен фенилом;

ф) если W^1 , W^2 и W^3 не являются N , R^2 представляет собой замещенный алкил, X^1 представляет собой CR^a и X^2 представляет собой N , то R^a не является алкилом, циклоалкилом или гетероциклилом; и

г) если Q представляет собой ковалентную связь, R^1 представляет собой фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой CR^a и X^2 представляет собой N , то R^1 не является C_{1-3} незамещенным алкилом;

з) если Q представляет собой ковалентную связь, W^1 и W^2 представляют собой CH , W^3 представляет собой NH , X^1 представляет собой CR^a и X^2 представляет собой N , то R^1 не является гетероарилем, замещенным арилом.

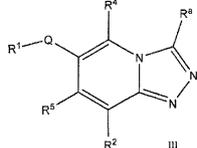
Согласно одной из групп вариантов реализации W^1 представляет собой CR^2 , W^2 представляет собой CR^3 , W^3 представляет собой CR^4 , Q представляет собой ковалентную связь, а R^1 представляет собой замещенный фенил, что соответствует соединениям, имеющим структуру формулы II



где R^{30} , R^{32} и R^{34} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, $-OCF_3$, галогена, C_1-C_3 алкокси, $-OR^{20}$ или алкила, возможно замещенного галогеном, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R^{20})(R^{22})$, $-C(O)-R^{20}$, $-C(O)-O-R^{20}$, $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$, $-CN$ или $-OR^{20}$,

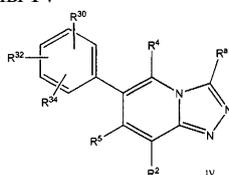
при условии, что по меньшей мере один из R^{30} , R^{32} и R^{34} не является водородом; а R^2 , R^4 , R^5 , R^{20} , X^1 , X^2 и X^3 определены выше.

Согласно другой группе вариантов реализации W^1 представляет собой CR^2 , W^2 представляет собой CR^3 , W^3 представляет собой CR^4 , X^2 представляет собой азот, а X^1 представляет собой CR^a , что соответствует соединениям, имеющим структуру формулы III



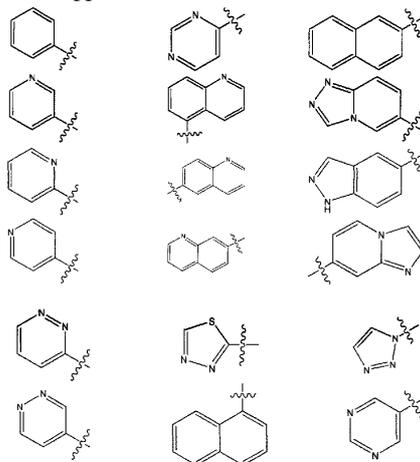
где R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^a и Q определены выше.

Согласно другой группе вариантов реализации W^1 представляет собой CR^2 , W^2 представляет собой CR^3 , W^3 представляет собой CR^4 , Q представляет собой ковалентную связь, R^1 представляет собой замещенный фенил, X^2 и X^3 оба представляют собой азот, а X^1 представляет собой CR^a , что соответствует соединениям, имеющим структуру формулы IV

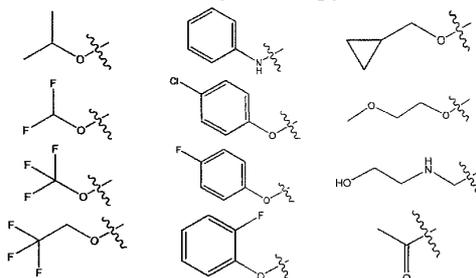


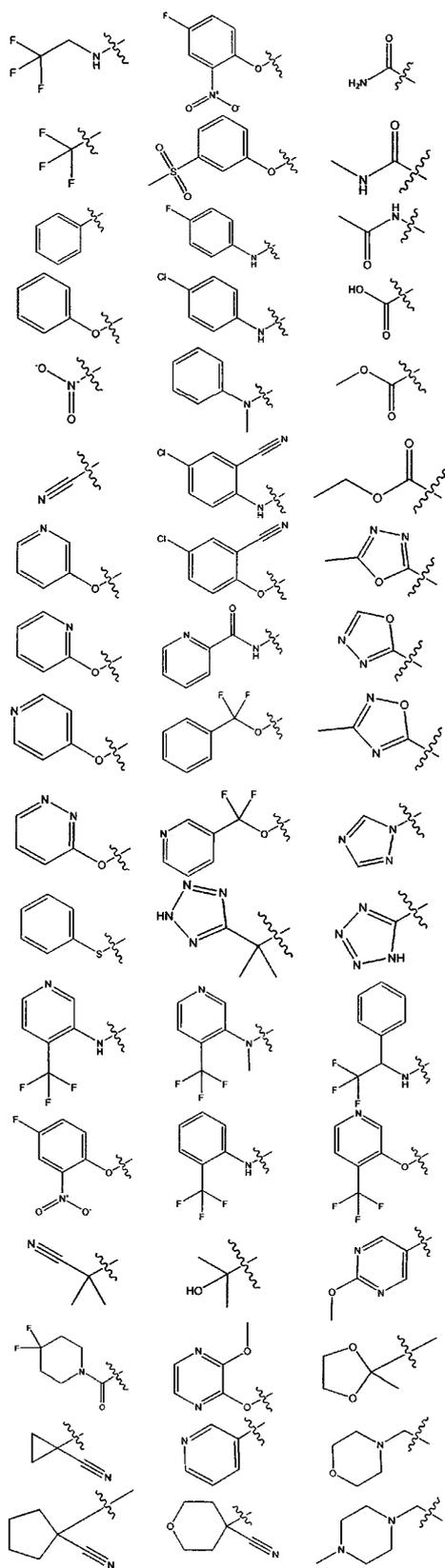
где R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{22} , R^{30} , R^{32} и R^{34} определены выше.

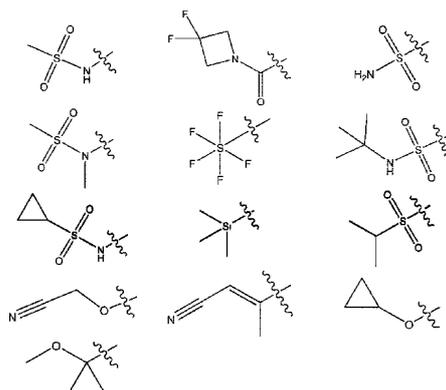
Типовые арильные и гетероарильные заместители представляют собой моно- или бициклические кольца, содержащие от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. Типовые фрагменты R^1 включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:



Согласно многим вариантам реализации фрагмент R^1 дополнительно замещен 1-3 заместителями, определенными выше. Например, если R^1 представляет собой замещенный арил, такой как замещенный фенил, типичными заместителями являются такие как R^{30} , R^{32} и R^{34} . Типичные заместители кольцевых структур R^1 включают, но не ограничиваются ими, водород; метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, галоген; amino, алкиламино, такой как метиламино, диалкиламино, такой как диметиламино, аминоалкил, алкаминоалкил, диалкиламиноалкил, арилокси, такой как фенокси; галогензамещенные алкилы, такие как CF_3 и CHF_2 ; метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трет-бутокси, метилтио, этилтио, пропилтио и галогензамещенный алкокси, такой как трифторметокси и дифторметокси. Другие типовые заместители включают, но не ограничиваются ими, следующие группы:





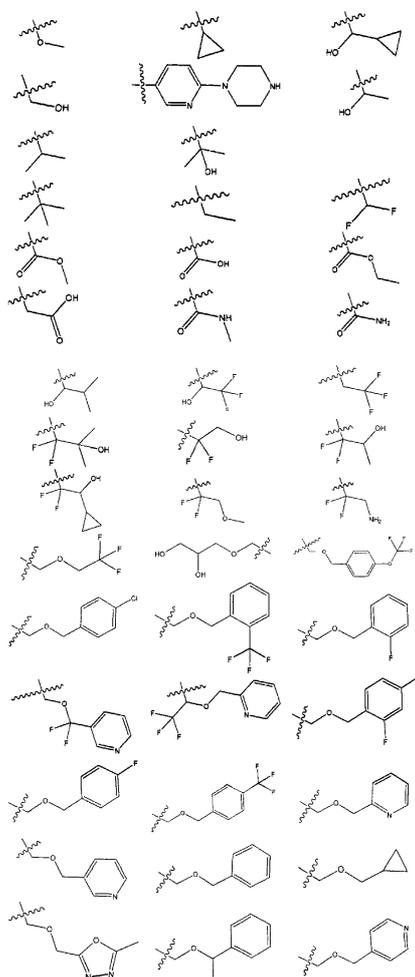


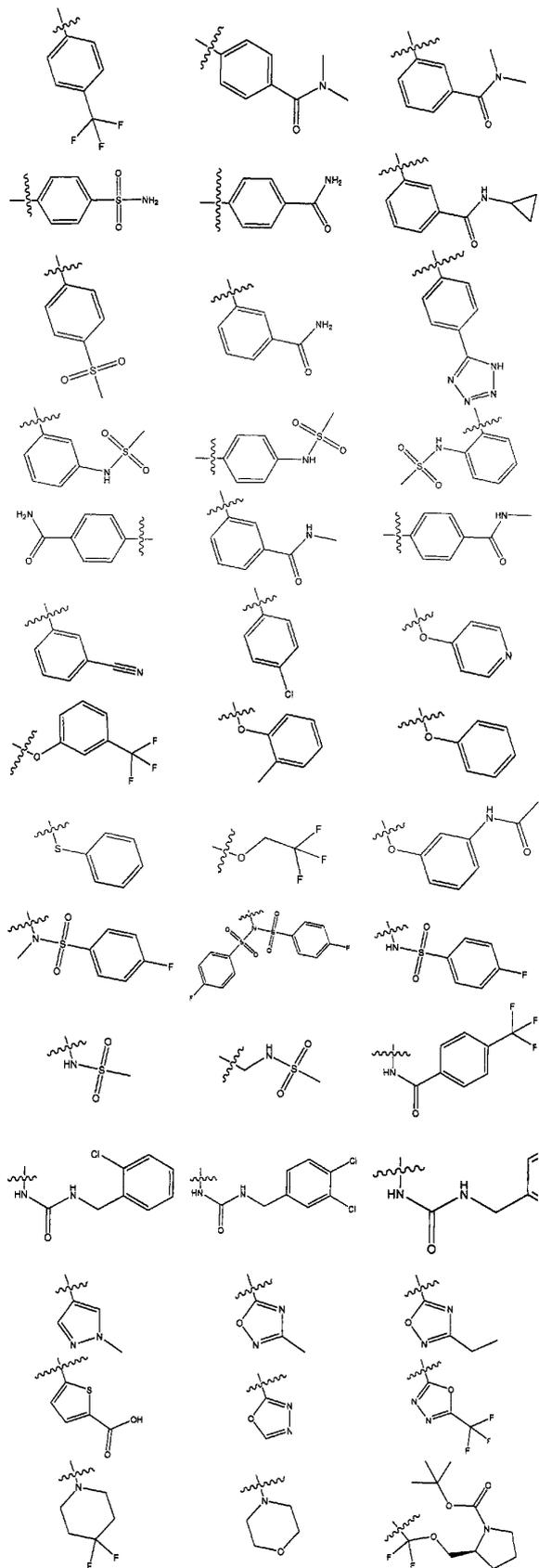
Если W^1 представляет собой CR^2 , то распространенные группы R^2 включают, но не ограничиваются ими, водород, галоген, метил, метокси, гидроксиметил, CF_3 , циано, amino, ацетиамидо, алкиламида и циклоалкилкарбоксамидо.

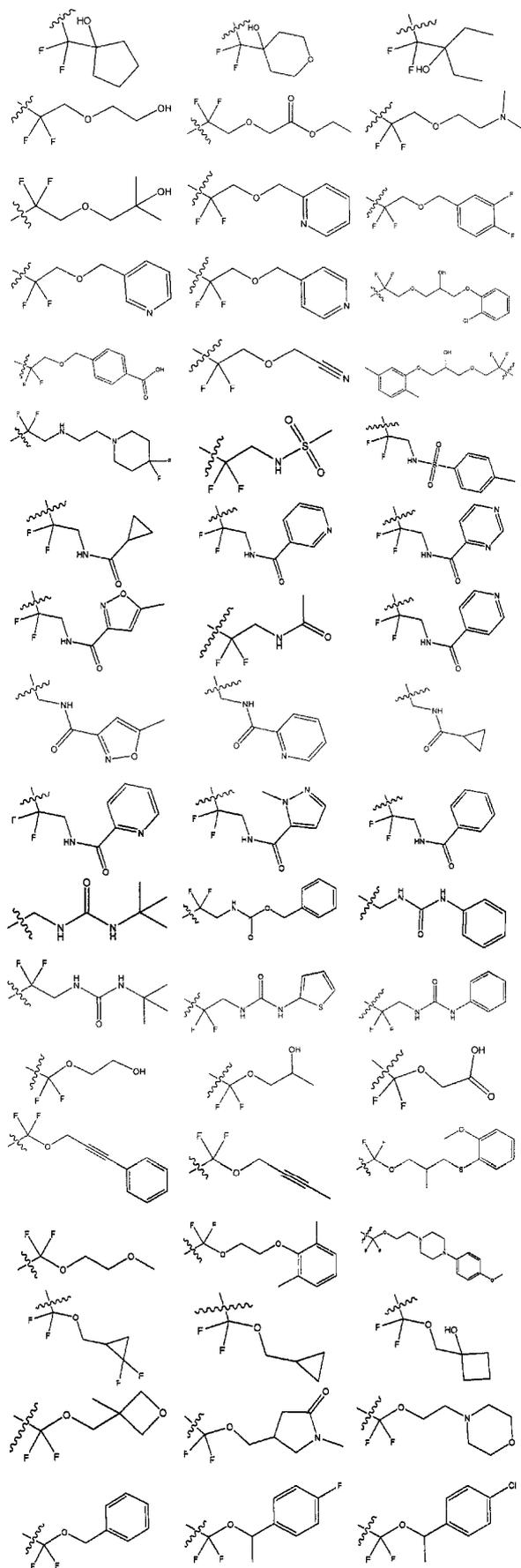
Если W^2 представляет собой CR^3 , то типичные фрагменты R^3 включают, но не ограничиваются ими, водород, метокси и метил.

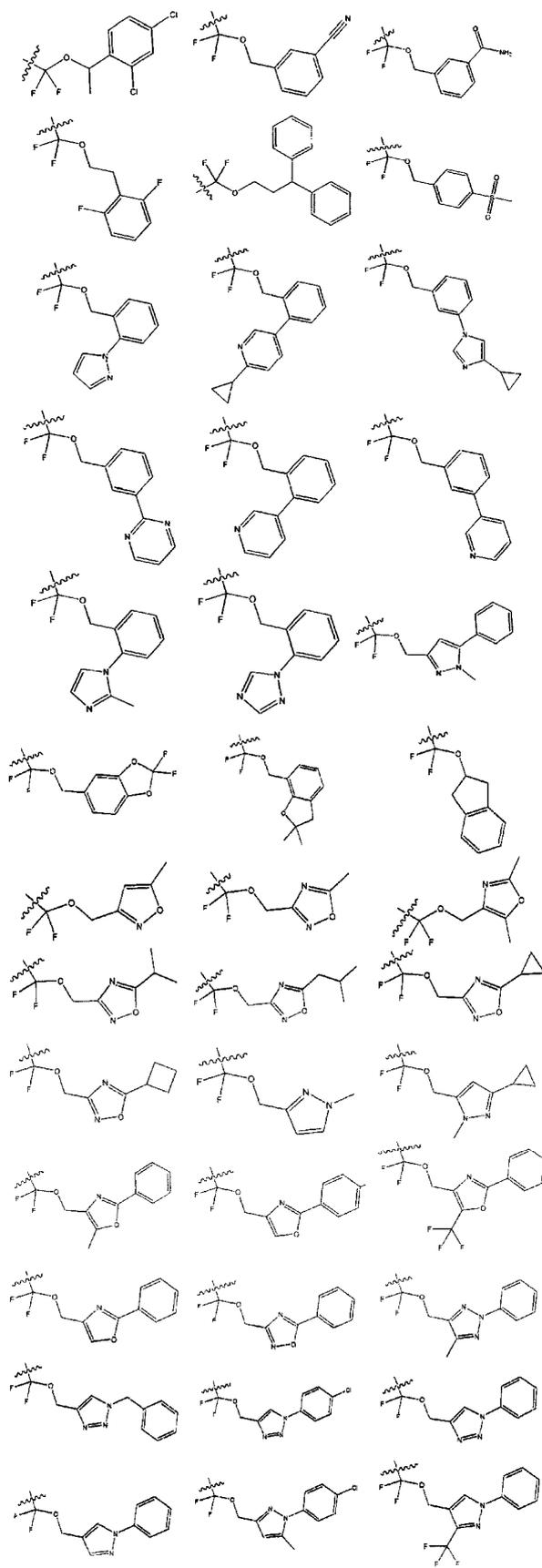
Если W^3 представляет собой CR^4 , то распространенные группы R^4 включают, но не ограничиваются ими, водород, галоген, метил, метокси, гидроксиметил, (морфолин-4-карбонилокси)метил, (диметилкарбамоилокси)метил, (цианометокси)метил, метоксиметил, amino, диметиламино и циклоалкилкарбоксамидо.

Если X^1 представляет собой CR^a и/или X^2 представляет собой CR^b , то распространенные фрагменты R^a и R^b включают, но не ограничиваются ими, водород, метил, amino, диметиламино, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2COOH$, $NHCH_2CH_3$, $CONHCH_3$, $-CH_2ONH_2$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CONH(CH_2)_2OH$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2COOH$, $-COOCH_2CH_3$, $CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-COOH$, карбоксифенил, метоксикарбонилфенил. Наиболее распространенными фрагментами R^a и R^b являются водород, $-CF_3$, $-OCF_3$. Типовые фрагменты R^a и R^b включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты:









нения формулы (I); такого как соединение формулы (I), обозначенное в настоящем описании.

Фармацевтические композиции и введение.

Соединения, предложенные согласно настоящему изобретению, как правило, вводят в форме фармацевтических композиций. В настоящем изобретении, тем самым, предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или более описанное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или сложный эфир, и один или более фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель, включающие инертные твердые разбавители и вещества-наполнители, разбавители, включающие стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, вещества, увеличивающие растворимость, и адъюванты. Фармацевтические композиции можно вводить индивидуально или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Указанные композиции получают при помощи способов, известных в области фармацевтики (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17-е издание (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3-е издание (под редакцией Дж.С. Бенкера и К.Т. Родеса (G.S. Banker & C.T. Rhodes))).

Фармацевтические композиции можно вводить в виде единственной или нескольких доз при помощи любых приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичное применение, например, описанных в патентах и заявках на патент, включенных посредством ссылок, включающих ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способы, путем внутриартериальной инъекции, внутривенного, интраперитонеального, парентерального, внутримышечного, подкожного, перорального, местного, в виде ингаляции или с применением пропитанного или покрытого оболочкой устройства, такого как стент, например, или вводимого в артерии цилиндрического полимера.

Один из способов введения является парентеральным, в частности, в виде инъекции. Формы, в которых новые композиции согласно настоящему изобретению можно помещать для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, стерильные растворы в манните, декстрозе или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители. Водные растворы в солевом растворе также традиционно применяют для инъекций, но они являются менее предпочтительными в рамках настоящего изобретения. Этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. д. (также подходящие их смеси), производные циклодекстрина и растительные масла также можно применять. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, при помощи покрытия оболочкой, такой как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и при помощи поверхностно-активных веществ. Профилактику действия микроорганизмов можно проводить с применением противобактериальных или противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т. д.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения соединения согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. В целом, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную среду дисперсии и другие требуемые ингредиенты, перечисленные выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофильная сушка, которые приводят к получению порошка активного ингредиента и любого дополнительного целевого ингредиента, описанного ранее для раствора, стерилизованного фильтрованием.

Пероральное введение представляет собой другой путь введения соединений согласно настоящему изобретению. Введение можно осуществлять в виде капсул или таблеток с кишечнорастворимой оболочкой и т. д. При получении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящей заявке, активный ингредиент, как правило, разбавляют в наполнителе и/или он заключен внутри носителя, который может находиться в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если наполнитель выступает в качестве разбавителя, он может находиться в форме твердого, полутвердого или жидкого вещества (определенного выше), которое выступает в качестве носителя, вещества-носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастил, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом состоянии или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, не более 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинат, трагакантовую камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать смазки, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажнители; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены с обеспечением быстро-

го, замедленного или отсроченного высвобождения активного ингредиента после введения пациенту при помощи способов, известных в данной области. Системы для доставки лекарственных средств с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы с осмотическими насосами и системы, регулирующие растворение, содержащие покрытие полимерами резервуары или составы с матрицей лекарственное средство-полимер. Примеры систем с управляемым высвобождением представлены в патентах США №№ 3845770; 4326525; 4902514 и 5616345. В другом составе для применения в способах согласно настоящему изобретению применяют устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Указанные трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или дискретной инфузии соединений согласно настоящему изобретению в управляемых количествах. Строение и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области (см., например, патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139). Указанные пластыри можно выполнить для обеспечения непрерывной пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

Композиции предпочтительно готовят в стандартной дозируемой форме. Термин "стандартные дозируемые формы" относится к физически дискретным частицам, подходящим для применения в стандартных дозировках у человека и других млекопитающих, причем каждая частица содержит предварительно определенное количество активного вещества, рассчитанное для обеспечения целевого терапевтического действия, совместно с подходящим фармацевтическим наполнителем (например, к таблеткам, капсулам, ампулам). Соединения, в целом, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Предпочтительно в случае перорального введения каждая стандартная доза содержит от 1 мг до 2 г соединения, описанного в настоящей заявке, а в случае парентерального введения - предпочтительно от 0,1 до 700 мг соединения, описанного в настоящей заявке. Следует понимать, тем не менее, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом важных условий, включающих состояние, требующее лечения, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение и его относительная активность, возраст, вес и ответ индивидуального пациента, тяжесть симптомов у пациента и т. д.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтически приемлемым наполнителем с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Называя эти предварительные композиции гомогенными, понимают, что активный ингредиент диспергируют равномерно в композиции таким образом, что композиции можно легко делить на равные эффективные стандартные дозируемые формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или смешаны другим образом с получением дозируемой формы, обладающей преимуществом длительного действия, или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозируемые компоненты, причем последний находится в форме оболочки первого компонента. Два компонента можно разделять кишечнорастворимым слоем, который служит для противостояния разложению в желудке и обеспечивает безопасное прохождение внутреннего компонента в двенадцатиперстной кишке или его отложенное высвобождение. Ряд веществ можно применять для указанных кишечнорастворимых слоев или оболочек, эти вещества включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. Предпочтительно композиции вводят путем перорального или назального вдыхания для достижения местного или системного действия. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с применением инертных газов. Распыляемые растворы можно ингалировать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство можно присоединять к маске для ингаляции или аппарату искусственного дыхания с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде растворов, суспензий или порошков можно вводить предпочтительно перорально или назально с применением устройств, которые доставляют состав при помощи соответствующего способа.

Комбинированная терапия.

Пациенты, которых подвергают лечению путем введения блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению, часто имеют заболевания или состояния, на которые благоприятное действие оказывает лечение другими терапевтическими агентами. Эти заболевания или состояния могут иметь сердечно-сосудистую природу или могут быть связаны с нарушениями функции легких, метаболическими нарушениями, желудочно-кишечными нарушениями и т. д. В дополнение, некоторые пациенты с сердечно-сосудистыми проблемами, которых подвергают лечению путем введения блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению, имеют состояния, на которые может оказывать благоприятное действие лечение терапевтическими агентами, которые представляют собой антибиотики, анальгетики и/или антидепрессанты и успокоительные средства.

Комбинированная терапия с агентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Заболевания или состояния, связанные с сердечно-сосудистой системой, на которые может оказывать благотворное действие комбинированное лечение блокаторами поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и другими терапевтическими агентами, включают, без ограничений, стенокардию, включающую стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию (НС), стенокардию, вызванную физическими нагрузками, вариантную стенокардию, аритмии, перемежающуюся хромоту, инфаркт миокарда, включающий инфаркт миокарда без повышения ST-сегмента (NSTEMI), легочную гипертензию, включающую легочную артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, включающую застойную (или хроническую) сердечную недостаточность или диастолическую сердечную недостаточность и сердечную недостаточность с сохранением фракции выброса (диастолическая дисфункция), острую сердечную недостаточность или рецидивирующую ишемию.

Терапевтические агенты, подходящие для лечения заболеваний или состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой, включают лекарственные средства против стенокардии, агенты против сердечной недостаточности, антитромботические агенты, агенты против аритмии, агенты против гипертензии и гиполипидемические средства.

Совместное введение блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтических агентов, подходящих для лечения состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой, обеспечивает улучшение стандартной терапии, которую получает пациент.

Средства против стенокардии.

Средства против стенокардии включают бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты. Бета-блокаторы снижают потребность сердца в кислороде за счет снижения нагрузки, что приводит к понижению сердечного ритма и менее интенсивным сердечным сокращениям. Примеры бета-блокаторов включают ацебутолол (Sectral), атенолол (Tenormin), бетаксоллол (Kerlone), бисопролол/гидрохлортиазид (Ziac), бисопролол (Zebeta), картеолол (Cartrol), эсмолол (Brevibloc), лабеталол (Normodyne, Trandate), метопролол (Lopressor, Toprol XL), надолол (Corgard), пропранолол (Inderal), соталол (Betapace) и тимолол (Blocadren).

Нитраты расширяют артерии и вены и, тем самым, увеличивают коронарный кровоток и снижают кровяное давление. Примеры нитратов включают нитроглицерин, нитратные пластыри, изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат.

Блокаторы кальциевых каналов предотвращают нормальный ток кальция в клетки сердца и кровеносных сосудов, что приводит к релаксации кровеносных сосудов и увеличивает подвод крови и кислорода к сердцу. Примеры блокаторов кальциевых каналов включают амлодипин (Norvase, Lotrel), бепридил (Vascor), дилтиазем (Cardizem, Tiazac), фелодипин (Plendil), нифедипин (Adalat, Procardia), нимодипин (Nimotop), нисолдипин (Sular), верапамил (Calan, Isoptin, Verelan) и никардипин.

Агенты против сердечной недостаточности.

Агенты, применяемые для лечения сердечной недостаточности, включают диуретики, ингибиторы АСЕ, сосудорасширяющие средства и сердечные гликозиды. Диуретики удаляют избыток жидкостей из тканей и кровотока и, тем самым, облегчают многие симптомы сердечной недостаточности. Примеры диуретиков включают гидрохлортиазид, метолазон (Zaroxolyn), фуросемид (Lasix), буметанид (Bumex), спиронолактон (Aldactone) и эплеренон (Inspra).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) снижают нагрузку на сердце за счет расширения кровеносных сосудов и снижения сопротивления кровотоку. Примеры ингибиторов АСЕ включают беназеприл (Lotensin), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec), фосиноприл (Monopril), лизиноприл (Prinivil, Zestril), мозексиприл (Univasc), периндоприл (Aceon), квинаприл (Accupril), рамиприл (Altace) и трандолаприл (Mavik).

Сосудорасширяющие средства снижают давление в кровеносных сосудах за счет их релаксации и расширения. Примеры сосудорасширяющих средств включают гидралазин, диазоксид, празосин, клонидин и метилдопу. Ингибиторы АСЕ, нитраты, активаторы кальциевых каналов и блокаторы кальциевых каналов также выступают в качестве сосудорасширяющих средств.

Сердечные гликозиды представляют собой соединения, которые увеличивают силу сердечных сокращений. Эти соединения увеличивают пропускную способность сердца и снижают активность нерегулярных сердцебиений. Примеры сердечных гликозидов включают дигиталис, дигоксин и дигитоксин.

Антитромботические средства.

Антитромботические средства ингибируют свертываемость крови. Существуют три основных типа антитромботических средств - ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты и тромболитические средства.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов ингибируют коагуляцию тромбоцитов и, тем самым, снижают свертываемость крови в артериях. Примеры ингибиторов агрегации тромбоцитов включают ацетилсалициловую кислоту (аспирин), тиклопидин, клопидогрел (плавике), дипиридамола, цилостазол, персантина сульфинпиразон, дипиридамола, индометацин и ингибиторы гликопротеина П_в/П_{IIIa}, такие как абциксимаб, тирофибан и эптифибатид (Integrelin). Бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов также обладают действием, ингибирующим агрегацию тромбоцитов.

Антикоагулянты предотвращают рост кровяных сгустков и образование новых сгустков. Примеры антикоагулянтов включают бивалирудин (Angiomax), варфарин (Coumadin), нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, данапароид, легирудин и аргатробан.

Тромболитические средства действуют, разрушая существующие сгустки крови. Примеры тромболитических средств включают стрептокиназу, урокиназу и тенектеплазу (TNK) и тканевый активатор плазминогена (t-PA).

Агенты против аритмии.

Агенты против аритмии применяют для лечения нарушений частоты ударов сердца и сердечного ритма. Примеры агентов против аритмии включают амиодарон, дронедазон, квинидин, прокаинамид, лидокаин и пропафенон. Сердечные гликозиды и бета-блокаторы также применяют в качестве агентов против аритмии.

Комбинации с амиодароном и дронедазоном являются особенно интересными вследствие открытого ранее синергического действия блокатора поздних натриевых каналов ранолазина и амиодарона и дронедазона (см. опубликованную заявку на патент США № 20100056536 и предварительную заявку на патент США 61/288739, которые включены в настоящую заявку по всей полноте).

Средства против гипертензии.

Средства против гипертензии применяют для лечения гипертензии, состояния, при котором кровяное давление значительно выше нормального. Гипертензию связывают со многими аспектами сердечно-сосудистых заболеваний, включая конгестивную сердечную недостаточность, атеросклероз и образованием тромбов. Примеры средств против гипертензии включают антагонисты альфа-1-адренергических рецепторов, такие как празосин (Minipress), доказосина мезилат (Cardura), празосина гидрохлорид (Minipress), празосин, политиазид (Minizide) и теразосина гидрохлорид (Hytrin); антагонисты бета-адренергических рецепторов, такие как пропранолол (Inderal), надолол (Corgard), тимолол (Blocadren), метопролол (Lopressor) и пиндолол (Visken); агонисты центрального альфа-адренорецептора, такие как клонидина гидрохлорид (Catapres), клонидина гидрохлорид и хлорталидон (Clorgres, Combipres), гуанабенц ацетат (Wytensin), гуанфацина гидрохлорид (Telex), метилдопа (Aldomet), метилдопа и хлортиазид (Aldoclor), метилдопа и гидрохлортиазид (Aldoril); объединенные антагонисты альфа/бета-адренергических рецепторов, такие как лабеталол (Normodyne, Trandate), карведилол (Coreg); блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин (Ismelin), резерпин (Serpasil), средства против гипертензии, действующие на центральную нервную систему, такие как клонидин (Catapres), метилдопа (Aldomet), гуанабенц (Wytensin); средства против ангиотензина II; ингибиторы АСЕ, такие как периндоприл (Aceon), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec), лизиноприл (Prinivil, Zestril); антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как кандесартан (Atacand), эпросартан (Teveten), ирбесартан (Avapro), лосартан (Cozaar), телмисартан (Micardis), валсартан (Diovan); блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (Calan, Isoptin), дилтиазем (Cardizem), нифедипин (Adalat, Procardia); диуретики; прямые сосудорасширяющие средства, такие как нитропруссид (Nipride), диазоксид (Hyperstat IV), гидралазин (Apressoline), моноксидил (Loniten), верапамил; и активаторы калиевых каналов, такие как априкалим, бимакалим, кромакалим, эмакалим, никорандил и пинацидил.

Гиполипидемические средства.

Гиполипидемические средства применяют для снижения количеств холестерина или жирных сахаров, присутствующих в крови. Примеры гиполипидемических агентов включают безафибрат (Bezafip), ципрофибрат (Modafip) и статины, такие как аторвастатин (Lipitor), флувастатин (Lescol), ловастатин (Mevacor, Altocor), мевастатин, питавастатин (Livalo, Pitava), правастатин (Lipostat), розувастатин (Crestor) и симвастатин (Zocor).

Согласно настоящему изобретению пациент с проявлениями острой ишемической болезни сердца часто страдает от вторичных медицинских состояний, таких как одно или более состояние из метаболического нарушения, нарушения функции легких, нарушения периферической сосудистой системы или желудочно-кишечного нарушения. У этих пациентов может возникать благоприятное действие в результате лечения при помощи комбинированной терапии, включающей введение пациенту ранолазина к комбинации по меньшей мере с одним терапевтическим агентом.

Комбинированная терапия для лечения нарушений функции легких.

Нарушение функции легких относится к любому заболеванию или состоянию, связанному с легкими. Примеры нарушений функции легких включают, без ограничений, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхит и эмфизему.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения нарушений функции легких, включают бронхорасширяющие средства, включающие агонисты бета2 и антихолинэргические средства, кортикостероиды и электролитные присадки. Конкретные примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения нарушений функции легких, включают эпинефрин, тербуталин (Brethaire, Bricanyl), албутерол (Proventil), салметерол (Serevent, Serevent Diskus), теофиллин, ипратропия бромид (Atrovent), тиотропий (Spiqiva), метилпреднизолон (Solu-Medrol, Medrol), магний и калий.

Комбинированная терапия для лечения метаболических нарушений.

Примеры метаболических нарушений включают, без ограничений, диабет, включающий диабет I

типа и II типа, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертензию, повышенное содержание холестерина в сыворотке и повышенное содержание триглицеридов.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения метаболических нарушений, включают средства против гипертензии и гиполипидемические агенты, описанные выше в разделе "Комбинированная терапия агентами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний". Дополнительные терапевтические агенты, применяемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и миметики инкретина.

Комбинированная терапия для лечения нарушений периферических сосудов.

Нарушения периферических сосудов представляют собой нарушения, связанные с кровеносными сосудами (артериями и венами), расположенными вне сердца и мозга, включающие, например, периферическую артериальную болезнь (ПАБ), состояние, которое развивается в том случае, если артерии, которые доставляют кровь во внутренние органы, руки и ноги, становятся полностью или частично заблокированными в результате атеросклероза.

Комбинированная терапия для лечения желудочно-кишечных нарушений.

Желудочно-кишечные нарушения относятся к заболеваниям и состояниям, связанным с желудочно-кишечным трактом. Примеры желудочно-кишечных нарушений включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительную болезнь кишечника (ВБК), гастроэнтерит, гастрит, язвенную болезнь и панкреатит.

Примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения желудочно-кишечных нарушений, включают ингибиторы протонной помпы, такие как пантопразол (Ptonix), лансопразол (Prevacid), эзомепразол (Nexium), омепразол (Prilosec), рабепразол; блокаторы H₂, такие как циметидин (Tagamet), ранитидин (Zantac), фамотидин (Percid), низатидин (Axid); простагландины, такие как мисопропростол (Cytotec); сукральфат и антациды.

Комбинированная терапия антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и успокоительными средствами.

Пациенты с острой ишемической болезнью сердца могут иметь состояния, на которые оказывает благоприятное действие введение терапевтического агента или агентов, которые являются антибиотиками, анальгетиками, антидепрессантами и успокоительными средствами, в комбинации с ранолазином.

Антибиотики.

Антибиотики представляют собой терапевтические агенты, которые уничтожают или останавливают рост микроорганизмов, включающих бактерии и грибы. Примеры антибиотиков включают β-лактамы, включающие пенициллины (амоксциллин), цефалоспорины, такие как цефазолин, цефуроксим, цефадроксил (Duricef), цефалексин (Keflex), цефрадин (Velosef), цефаклор (Ceclor), цефуроксима аксетил (Ceftin), цефпрозил (Cefzil), лоракарбеф (Lorabid), цефиксим (Suprax), цефподоксима проксетил (Vantin), цефтибутен (Cedax), цефдинир (Omnicef), цефтриаксон (Rocephin), карбапенемы и монобактамы; тетрациклины, такие как тетрациклин; макролидные антибиотики, такие как эритромицин; аминогликозиды, такие как гентамицин, тобрамицин, амикацин; хинолоны, такие как ципрофлоксацин; циклические пептиды, такие как ванкомицин, стрептограмин, полимиксины; линкозамиды, такие как клиндамицин; оксазолидиноны, такие как линезолид; и сульфамидные антибиотики, такие как сульфизоксазол.

Анальгетики.

Анальгетики представляют собой терапевтические агенты, которые применяют для облегчения боли. Примеры анальгетиков включают опиаты и морфиномиметики, такие как фентанил и морфин; парацетамол; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) и ингибиторы COX-2. С учетом способности блокаторов поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению лечить невропатическую боль путем ингибирования натриевых каналов Na_v 1.7 и 1.8 комбинации с анальгетиками являются объектом особенно пристального рассмотрения (см. опубликованную заявку на патент США 20090203707).

Антидепрессанты и успокоительные средства.

Антидепрессанты и успокоительные средства включают агенты, применяемые для лечения тревожных расстройств, депрессии, а также агенты, применяемые в качестве седативных средств и транквилизаторов. Примеры антидепрессантов и успокоительных средств включают бензодиазепины, такие как диазепам, лоразепам и мидазолам; бензодиазепины; барбитураты; глутетимид; хлораль гидрат; мепробамат; сертралин (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); эсциталопрам (Lexapro, Cipralex); флуоксетин (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); венлафаксин (Effexor XR, Efexor); циталопрам (Celexa, Cipramil, Talohexane); пароксетин (Paxil, Serogat, Aporax); тразодон (Desyrel); амитриптилин (Elavil) и бупропион (Wellbutrin, Zyban).

Соответственно в одном из аспектов изобретения предложена композиция, содержащая блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один терапевтический агент. Согласно альтернативному варианту реализации композиция содержит блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере два терапевтических агента. Согласно другим альтернативным вариантам реализации композиция содержит блокаторы поздних на-

триевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере три терапевтических агента, блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере четыре терапевтических агента или блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и по меньшей мере пять терапевтических агентов.

Способы комбинированной терапии включают совместное введение единственного состава, содержащего блокаторы поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты, по существу, одновременное введение более чем одного состава, содержащего блокатор поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты, и последовательное введения блокатора поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтического агента или агентов в любом порядке, при этом существует период времени, на котором блокатор поздних натриевых каналов согласно настоящему изобретению и терапевтический агент или агенты одновременно оказывают свое терапевтическое действие.

Синтез соединений, представленных в примерах.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при помощи способов, описанных в настоящей заявке, и их традиционных модификаций, которые очевидны из представленного описания, а также способов, известных в данной области. Традиционные и хорошо известные способы синтеза можно применять в дополнение к описываемым в настоящей заявке. Синтез типовых соединений, описанных в настоящей заявке, например соединений, имеющих структуры, описываемые одной или более формулой I, можно проводить согласно описанию представленных далее примеров. Доступные реагенты можно приобретать из коммерческих источников, например в Sigma Aldrich или у других поставщиков химических реактивов.

Общие способы синтеза.

Типовые варианты реализации соединений согласно настоящему изобретению можно синтезировать с применением общих схем реакций, описанных далее. С учетом представленного описания очевидно, что общие схемы можно изменять путем замены исходных веществ на другие вещества, имеющие аналогичные структуры, что приводит к получению продуктов с соответствующими различиями. Описания синтезов представлены в качестве примеров влияния различия исходных веществ на получение соответствующих продуктов. Необходимые исходные вещества, в целом, можно определять путем исследования целевого продукта, для которого определены заместители. Исходные вещества, как правило, получают из коммерческих источников или синтезируют при помощи опубликованных способов. При синтезе соединений, которые являются вариантам реализации настоящего изобретения, исследование структуры синтезируемого соединения приводит к определению каждого заместителя. Отличительные признаки конечного продукта, в целом, делают очевидными отличительные признаки требуемых исходных веществ в результате простого исследования, которое представлено далее в примерах.

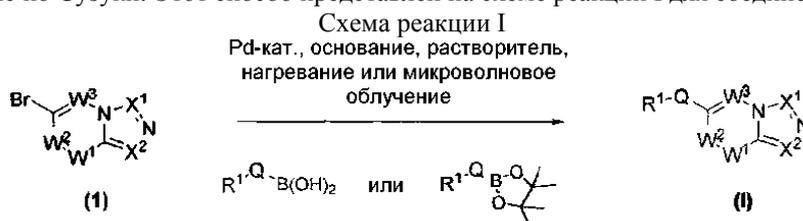
Параметры реакций синтеза.

Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителям, инертным в описываемых условиях проведения реакции (включающим, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФ"), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т. д.) Если не указано иное, растворители, применяемые в реакциях согласно настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

Термин "q.s." означает добавление количества, достаточного для достижения поставленной задачи, например для доведения раствора до целевого объема (т. е. 100%).

Синтез соединений формулы I.

Соединения формулы I, как правило, получают с обеспечением в начале молекулярного ядра (1), которое может быть коммерчески получено, например 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 6-бром-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 6-бром-N-этил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин и т. д., или может быть синтезировано de novo и с последующим добавлением заместителей R¹Q в условиях, известных как сочетание по Сузуки. Этот способ представлен на схеме реакции I для соединения формулы IA.



В целом, галогенированное соединение формулы (1), в данном случае бромированное соединение, подвергают взаимодействию с соответствующим замещенным производным бороновой кислоты формулы R¹-Q-B(OH)₂ в инертном растворителе, например водном N,N-диметилформамиде, в присутствии мягкого основания, например бикарбоната натрия. Реакцию, как правило, проводят в присутствии металлического катализатора с соответствующим лигандом, например дихлорбис(трифенилфосфин) палладия

(II), при температуре, составляющей примерно 120-170°C в течение примерно от 10 мин до 1 ч. После завершения реакции, по существу, продукт формулы I выделяют при помощи традиционных способов.

Очевидно, что различные заместители R можно модифицировать или присоединять до или после присоединения фрагмента R¹Q. Например, согласно конкретным вариантам реализации, если X¹ представляет собой CR^a, то можно проводить сочетание фрагмента R^a с ядром перед присоединением заместителей R¹Q. Также, в случае если заместитель R^a содержит гетероарильное кольцо, кольцо можно получать и циклизовать до или после присоединения фрагмента R¹Q.

Также очевидно, что присоединение любого заместителя может приводить к получению ряда изомерных продуктов, каждый из которых можно выделять и очищать при помощи традиционных способов. Возможный синтез ядра.

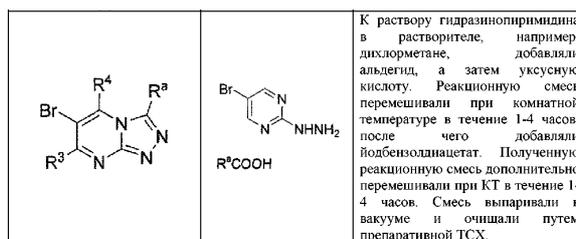
Если соединение формулы (1) синтезируют de novo, то различные компоненты W и X соединений, как правило, вводят путем выбора соответствующих реагентов для синтеза ядра. Дополнительную модификацию с получением целевых заместителей R¹, R², R³, R⁴, R^a или R^b можно проводить последовательно при помощи традиционных способов.

Ниже в табл.1 проиллюстрированы способы синтеза типовых соединений формулы (1).

Таблица 1

Способы синтеза ядер соединений формулы (1)

ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ СТРУКТУРА ФОРМУЛЫ (1)	РЕАГЕНТЫ	УСЛОВИЯ
	 NaN ₃ , PTTS, ДМФ	Пиридин, азид натрия и пиридин 4-метилбензолсульфонат в безводном ДМФ закрывали в пробирке для микроволнового реактора и подвергали облучению при 160°C в течение 30 минут, охлаждали и открывали пробирку. Дополнительно добавляли азид натрия и пиридин 4-метилбензолсульфонат, закрывали и подвергали облучению при 200°C в течение 30 минут. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме, разбавляли ДМФ и MeOH, фильтровали и подвергали препаративной градиентной ВЭЖХ.
	 NaN ₃ , PTTS, ДМФ	Пиридазин, азид натрия и пиридин 4-метилбензолсульфонат в безводном ДМФ закрывали в пробирке для микроволнового реактора и подвергали облучению при 160°C в течение 30 минут, охлаждали и открывали пробирку. Дополнительно добавляли азид натрия и пиридин 4-метилбензолсульфонат, закрывали и подвергали облучению при 200°C в течение 30 минут. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме, разбавляли ДМФ и MeOH.
		фильтровали и подвергали препаративной градиентной ВЭЖХ.
	 (R ^a CCO) ₂ O	Ангидрид медленно добавляли к гидразинпиридину, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 дней, концентрировали и сушили с азеотропом толуола, а затем очищали путем градиентной хроматографии.
	 (R ^a CCO) ₂ O	Растворили пиридин в растворителе, таком как CH ₂ Cl ₂ при КТ. Добавляли основание и ангидрид при КТ. Перемешивали при КТ примерно в течение 1 часа. Добавляли POCl ₃ . Перемешивали при КТ в течение 12-24 часов, затем при 160°C в течение 0,5-2 часов, затем при 180°C в течение 4-6 часов. Гасили водным NaHCO ₃ на ледяной бане, затем экстрагировали в EtOAc. Продукт можно собирать путем дополнительного промывания и экстракции и дополнительной очистки при помощи традиционных способов, таких как хроматография на силикагеле.
	 (R ^a CCO) ₂ O	Пиридазин или пиразин и ангидрид помещали в растворитель, такой как толуол, и нагревали при 100-120°C в течение 1-4 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, продукт экстрагировали путем растворения в Cl ₂ CH ₂ и последующего промывания NaHCO ₃ .
	 (R ^a CCO) ₂ O	

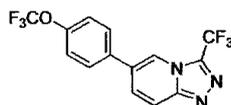


Следующие примеры включены для представления предпочтительных вариантов реализации изобретения. Специалистам в данной области очевидно, что способы, раскрытые в представленных далее примерах, представляют собой способы, которые, как открыли авторы настоящего изобретения, хорошо действуют при реализации изобретения и, таким образом, могут считаться составляющими предпочтительные варианты реализации изобретения. Тем не менее, специалистам в данной области с учетом настоящего описания должно быть очевидно, что в конкретных описываемых вариантах реализации можно проводить многие изменения и достигать похожих или аналогичных результатов в рамках сущности и объема настоящего изобретения.

Пример 1.

Получение соединения формулы I, где W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой CR^a , а X^2 представляет собой N .

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой OCF_3 , а X^2 представляет собой N



Стадия 1. Получение 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, соединение формулы (1)



5-Бром-2-гидразинилпиридин (Frontier Scientific, Salt Lake City, UT) (2,092 г) помещали в 100 мл круглодонную колбу, оборудованную обратным холодильником. Ангидрид трифторуксусной кислоты (50 мл) медленно добавляли, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 дней, концентрировали и сушили с азеотропом толуола. Градиентная хроматография (этилацетат/гексан) приводила к получению коричневатого твердого вещества.

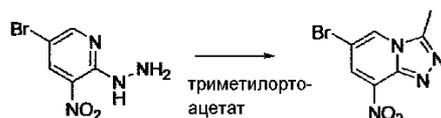
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,39 (br s, 1H); 7,83 (dd, $J=9,8, 1,0$ Гц, 1H); 7,54 (dd, $J=9,8, 1,6$ Гц, 1H).

Альтернативная стадия 1. Получение 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, соединение формулы (1)



К суспензии гидразида (35,0 г, 0,186 моль) в бутиронитриле при $0^\circ C$ в герметичной колбе добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (79 мл, 0,558 моль) через шприц со скоростью, необходимой для поддержания температуры ниже $35^\circ C$. Колбу закрывали и нагревали до $135^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли H_2O (100 мл), и смесь нейтрализовали $NaHCO_3$ (водн.). Добавляли CH_2Cl_2 (200 мл), слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Твердые вещества суспендировали в смеси гексан/диэтиловый эфир (2:1, 100 мл), обрабатывали ультразвуком до достижения гомогенности и отфильтровывали. Твердые вещества промывали холодной смесью гексан/диэтиловый эфир (10:1, 2×50 мл) и сушили с получением продукта.

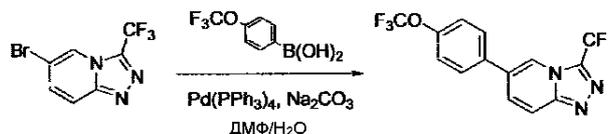
Альтернативная стадия 1. Получение 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, соединение формулы (1)



Суспензию 5-бром-3-нитро-2-гидразинопиридина (2,0 г, 8,58 ммоль) в триметилортоацетате (20 мл) нагревали при $80^\circ C$ в течение 20 ч. После охлаждения растворитель отгоняли, остаток растворяли в эти-

лацетате (200 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 6-бром-3-метил-8-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

Стадия 2. Получение 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина



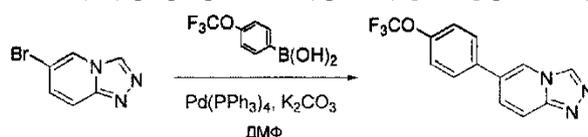
В 100 мл круглодонную колбу 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (2,124 г), 4-трифторметоксифенилбороновую кислоту (2,466 г) и карбонат натрия (0,635 г) суспендировали в смеси ДМФ (81 мл) и деионизованной воды (9 мл), которую дегазировали азотом. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,462 г) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, концентрировали, остаток растворяли в этилацетате и промывали водой (2×) и концентрированным NaHCO₃. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали, затем подвергали градиентной хроматографии (этилацетат/гексан) с получением темно-серого твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан с получением беловатого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H); 8,03 (d, J=9,7 Гц, 1H); 7,69 (d, J=9,7 Гц, 1H); 7,62 (d, J=7,7 Гц, 2H); 7,41 (d, J=7,7, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃): δ -57,81 (s, 1F); -62,99 (s, 1F).

МС (ES+, m/z) 348,0 (основной пик, M+H⁺); 370,0 (M+Na⁺); 717,0 (2M+Na⁺).

Альтернативная стадия 2. 6-(4-(Трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин

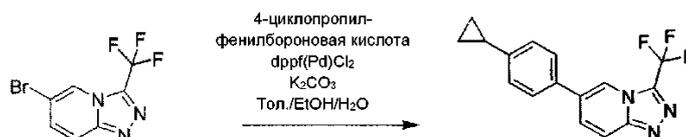


В 5 мл пробирке 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (93 мг), 4-трифторметоксифенилбороновую кислоту (115 мг) и карбонат калия (187 мг) суспендировали в ДМФ (2 мл), который предварительно дегазировали азотом. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (20 мг) добавляли, и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали градиентной хроматографии (MeOH/дихлорметан) с получением белого порошка, 56,4 мг (выход 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H); 7,89 (d, J=9,2 Гц, 1H); 7,59 (d, J=8,4, 2H); 7,52 (d, J=9,6 Гц, 1H); 7,36 (d, J=7,6, 2H).

МС (ES+, m/z) 280,0 (основной пик, M+H⁺); 581,0 (2M+Na⁺).

Альтернативная стадия 2. Получение 6-(4-циклопропилфенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина

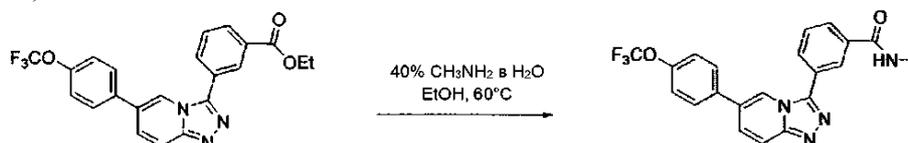


Суспензию 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (50 мг, 0,19 ммоль), 4-циклопропилфенилбороновой кислоты (34 мг, 0,21 ммоль), dppf(Pd)Cl₂ (6,9 мг, 0,094 ммоль), карбоната калия (52 мг, 0,62 ммоль) в дегазированном толуоле (1 мл), дегазированной воде (0,5 мл) и дегазированном этаноле (0,5 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Слои разделяли, органический слой концентрировали, а остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением 6-(4-циклопропилфенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде белого порошка.

304,2 (M+1).

¹H ЯМР (ДМСО): δ 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,2, 9,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 1,05-1,09 (m, 2H), 0,75-0,79 (m, 1H).

Возможная стадия 3. Получение N-метил-3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)бензамида



Этил 3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)бензоат, полученный со-

гласно представленному выше описанию, перемешивали в 40% CH_3NH_2 в H_2O (2,5 мл) и EtOH (1,5 мл) при 60°C в герметичной пробирке в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем ВЭЖХ, затем дополнительно очищали путем препаративной ТСХ (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением N-метил-3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)бензамида.

МС m/z 413,0 ($\text{M}+\text{H}$).

В. Получение соединений формулы I с различными R^1 и X^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 1А, представленному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой на другие соединения формулы (1), полученные с применением различных предшественников соединений формулы (1), полученных согласно описанию различных примеров настоящей заявки или приобретенных коммерчески, и/или на различные ангидриды, получали следующие соединения формулы I:

- 3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- N-этил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин;
- 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 3-метил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-[2-метокси-5-(трифторметил)фенил]-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- N-этил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин, 331,1 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$), 683,3 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);
- N-(4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} фенил)метансульфонамид, МС m/z 449,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} бензамид, МС m/z 399,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- диэтил 3,3'-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,6-диилдобензоат, МС m/z 416,1 ($\text{M}+\text{H}$);
- этил 3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} бензоат, МС m/z 428,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- N-(2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} фенил)метансульфонамид, МС m/z 449,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} бензолсульфонамид, МС m/z 435,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- N-этил-6-(3-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин, 331,1 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$), 684,3 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);
- 7-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;
- 6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(3-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
- этил 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил} бензоат, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,74 (s, 1H), 8,17 (s, 4H), 8,01 (dd, 1H), 7,91 (dd, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 4,36 (q, 2H), 1,35 (t, 3H); МС m/z 428,0 ($\text{M}+\text{H}$);
- 3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, МС (ESI^+) 356,14 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$);
- 3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, ^1H ЯМР: 8,18 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,18 (d, 1H), ^{19}F ЯМР: -58,24 (s, 1F); -63,57 (s, 1F);
- 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин, МС (ESI^+) 329,9 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 680,9 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);
- 6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, МС (ESI^+) 331,9 [основной пик, $\text{M}(\text{C}^{35}\text{Cl}_2)+\text{H}^+$]; 333,9 [$\text{M}(\text{C}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl})+\text{H}^+$]; 335,9 [$\text{M}(\text{C}^{37}\text{Cl}_2)+\text{H}^+$]; 353,9; 686,8;
- 6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин МС (ESI^+) 347,9 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 369,9 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 716,9 ($2\text{M}+\text{Na}^+$);
- 7-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, ^1H ЯМР: 8,45 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,54 (d, 2H); 2,39 (d, 3H), ^{19}F ЯМР: -58,50 (s, 1F); -63,44 (s, 1F);

6-[4-(пентафтор-лямбда~6~сульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 389,9 (основной пик, М+Н⁺);
 1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанон,
 МС (ESI)⁺ 306,0 (основной пик, М+Н⁺); 328,0 (М+Na⁺); 633,1 (2М+Na⁺);
 6-(4-трет-бутоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 336,0 (основной пик, М+Н⁺); 693,1 (2М+Na⁺);
 6-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 346,0 (основной пик, М+Н⁺); 368,0 (М+Na⁺); 713,1 (2М+Na⁺);
 6-[4-(пропан-2-илсульфонил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 370,0 (основной пик, М+Н⁺); 392,0 (М+Na⁺); 761,0 (2М+Na⁺);
 6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 362,0 (основной пик, М+Н⁺); 384,0 (М+Na⁺); 745,1 (2М+Na⁺);
 2-метил-2-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}пропаннитрил,
 МС (ESI)⁺ 331,0 (основной пик, М+Н⁺); 353,0 (М+Na⁺); 683,1 (2М+Na⁺);
 6-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 318,0 (основной пик, М+Н⁺); 340,0 (М+Na⁺); 657,1 (2М+Na⁺);
 6-(бифенил-4-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 340,1 (основной пик, М+Н⁺); 701,1 (2М+Na⁺);
 метил 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензоат;
 3-(трифторметил)-6-[4-(триметилсилил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 336,0 (основной пик, М+Н⁺); 358,0 (М+Na⁺); 693,1 (2М+Na⁺);
 6-(4-трет-бутилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 320,2 (основной пик, М+Н⁺);
 3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 330,2 (основной пик, М+Н⁺);
 6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 315,9 (основной пик, М+Н⁺);
 6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 365,9 (основной пик, М+Н⁺);
 6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 356,0 (основной пик, М+Н⁺); 377,9 (М+Na⁺); 733,0 (2М+Na⁺);
 7-метил-6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 361,9 (основной пик, М+Н⁺); 383,9 (М+Na⁺); 744,9 (2М+Na⁺);
 7-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 378,0 (основной пик, М+Н⁺); 400,0 (М+Na⁺); 777,1 (2М+Na⁺);
 6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
¹Н ЯМР: 8,22 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 3,85 (s, 3H);
 6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 362,0 (основной пик, М+Н⁺); 384,0 (М+Na⁺); 745,0 (2М+Na⁺);
 6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 361,9 (основной пик, М+Н⁺); 383,9 (М+Na⁺);
 2-метил-6-(3-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 8-метил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 5-метил-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин;
 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенол;
 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)анилин;
 3-(пропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 322,0 (основной пик, М+Н⁺);
 6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,
 ЖХМС (EI: 70 эВ) 293 (M⁺+1);
 6-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,
 ЖХМС (EI: 70 эВ) 362 (M⁺+1);
 6-фенил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,
 ЖХМС (EI: 70 эВ) 263 (M⁺+1);
 6-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,
 ЖХМС (EI: 70 эВ) 293 (M⁺+1);
 6-(6-метилтио)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,
 ЖХМС (EI: 70 эВ) 310 (M⁺+1);
 3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 333,1 (M+1);
 6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI)⁺ 363,1 (M+1);

6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI+) 362,1 (M+1);

8-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолин,
 МС (ESI+) 399,1 (M+1);

N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин,
 МС (ESI+) 355,3 (M+1);

6-[4-(фенилсульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI+) 372,1 (M+1);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,08-8,19 (m, 1H), 7,83 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,37-7,45 (m, 3H);

6-[4-(циклопропилметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС (ESI+) 334,2 (M+1);

5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,87 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 2,68 (s, 3H).

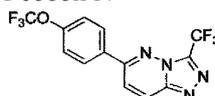
C. Получение соединений формулы I с различными R¹, R² и R³.

Аналогично, согласно способу по примеру 1А, предшественному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой на другие соединения формулы (1), полученные коммерчески или с применением различных предшественников соединений формулы (1), и/или на различные ангидриды, можно получать другие соединения формулы I.

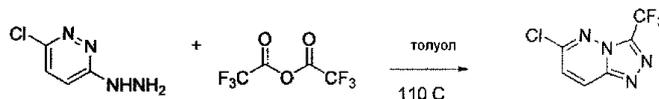
Пример 2 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR^a, а X² представляет собой N.

A. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой OCF₃, а X² представляет собой N

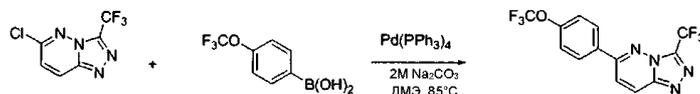


Стадия 1. Получение 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина, соединение формулы (1)



В толстостенной стойкой к давлению пробирке суспензию 3-хлор-6-гидразинопиридазина (6,90 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (7,59 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным NaHCO₃. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением коричневатого соединения 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина.

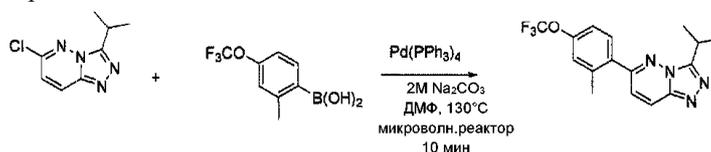
Стадия 2. Получение 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина



В круглодонную колбу добавляли 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин (0,982 ммоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (1,18 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,0491 ммоль), 2M Na₂CO₃ (2 мл) и 1,2-диметоксиэтан (3 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина.

¹H ЯМР (DMCO) 7,65 (d, 2H, J=8,0 Гц), 8,25 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8,26 (d, 2H, J=8,0 Гц), 8,74 (d, 1H, J=8,0 Гц), МС m/z 348,9 (M⁺).

Альтернативная стадия 2. Получение 3-изопропил-6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина



В пробирку, стойкую к микроволновому облучению, добавляли 6-хлор-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин, полученный согласно описанию стадии 1, представленному выше (1,28 ммоль), 2-метил-4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (1,40 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (0,064 ммоль), 2М Na₂CO₃ (1 мл) и ДМФ (3 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 3-изопропил-6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина.

МС m/z 337 (M⁺).

¹H ЯМР (ДМСО) 8,375-8,408 (d, 1H), 7,667-7,695 (d, 1H), 7,525-7,557 (d, 1H), 7,405-7,441 (m, 2H), 3,460-3,645 (m, 1H), 1,420-1,444 (m, 6H).

В. Получение соединений формулы I с различными R¹, X¹ и X².

Аналогично, согласно способу по примеру 4А, представленному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой на другие соединения формулы (1), полученные коммерчески или при помощи традиционных способов, известных в данной области или описанных в настоящей заявке, получали следующие соединения формулы I:

6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин;

3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин;

3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин;

6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 405,0 (M⁺);

6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 281,0 (M⁺);

3-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин,

МС m/z 360,1 (M⁺);

Н-[5-(трифторметокси)-2-{3-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил}фенил]ацетамид,

МС m/z 497,1 (M⁺);

3,6-бис[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 444,1 (M⁺);

6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 363 (M⁺),

¹H ЯМР (ДМСО) 8,671-8,703 (s, 1H), 7,847-7,880 (s, 1H), 7,691-7,719 (s, 1H), 7,400-7,459 (m, 2H), 2,442-2,494 (m, 3H);

6-(4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 331 (M⁺),

¹H ЯМР (ДМСО) 8,361-8,393 (d, 1H), 8,126-8,154 (d, 2H), 7,875-7,907 (d, 1H), 7,429-7,454 (t, 2H), 7,113-7,222 (m, 5H), 3,600-3,645 (m, 1H), 1,155-1,477 (m, 6H);

2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил]анилин,

МС m/z 363,1 (M⁺);

6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 367,1 (M⁺);

3-(пропан-2-ил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 338,1 (M⁺);

6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 367,1 (M⁺),

¹H ЯМР (ДМСО) 8,749-8,782 (d, 1H), 8,248-8,281 (d, 2H), 8,072-8,100 (d, 1H), 7,800-7,825 (t, 1H);

6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 393,1 (M⁺);

6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 392,1 (M⁺);

3-(дифторметил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 346,1 (M⁺);

3-(дифторметил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 349,1 (M⁺);

3-трет-бутил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 345,1 (M⁺);

3-трет-бутил-6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 351,1 (M⁺);

6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 364,1 (M⁺);

¹H ЯМР (ДМСО) 8,992 (s, 1H), 8,703-8,734 (d, 1H), 8,483-8,514 (d, 1H), 8,256-8,288 (d, 1H), 7,245-7,273 (d, 1H), 5,105-5,135 (q, 2H);

3-этил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин,

МС m/z 317,1 (M⁺);

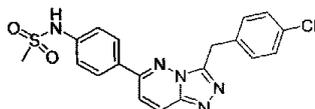
¹H ЯМР (ДМСО) 8,358-8,390 (d, 1H), 8,127-8,155 (d, 2H), 7,871-7,903 (d, 1H), 7,426-7,479 (m, 2H), 7,110-7,245 (m, 5H), 3,138-3,163 (m, 2H), 1,392-1,442 (t, 3H).

С. Получение соединений формулы I с различными R¹, X¹ и X².

Аналогично, согласно способу по примеру 4А, представленному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или заменой на другие соединения формулы (1), полученные коммерчески или с применением различных предшественников соединений формулы (1) или на различные ангидриды, можно получать другие соединения формулы I.

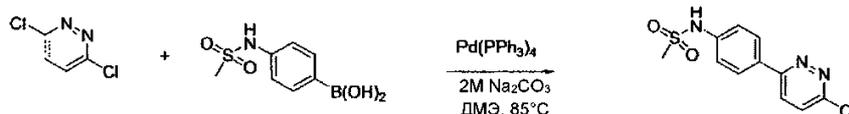
Пример 3 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR^a, а X² представляет собой N



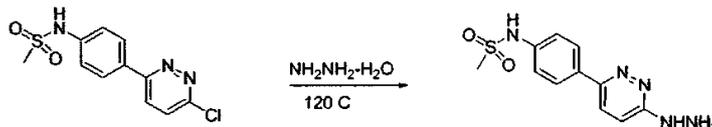
А. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 4-метилсульфонилфенил, Q представляет собой ковалентную связь, W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR^a, R^a представляет собой 4-хлорбензил, а X² представляет собой N.

Стадия 1. Получение N-(4-(6-хлорпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида, предшественника соединения формулы (1)



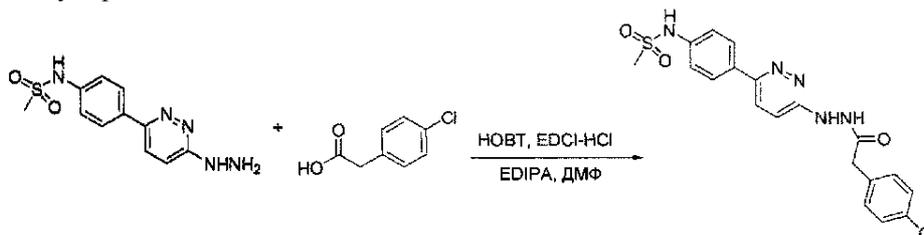
В круглодонную колбу добавляли 3,6-дихлорпиридазин (20,1 ммоль), 4-(метилсульфонамино)фенилбороновую кислоту (20,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,00 ммоль), 2M Na₂CO₃ (30 мл) и 1,2-диметоксиэтан (120 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Нечистый остаток очищали путем колоночной хроматографии Biotage, элюируя смесь 4:1 этилацетат:гексан с получением N-(4-(6-хлорпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида.

Стадия 2. Получение N-(4-(6-гидразинилпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида.



Суспензию N-(4-(6-хлорпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида (2,82 ммоль) в моногидрате гидразина (6 мл) нагревали при 120°C в течение 1 ч и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением N-(4-(6-гидразинилпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида.

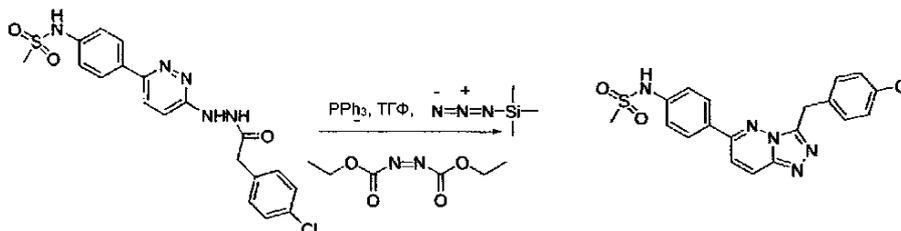
Стадия 3. Получение N-(4-(6-(2-(2-(4-хлорфенил)ацетил)гидразинил)пиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамида



К суспензии 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (1,07 ммоль), HOBT (1,07 ммоль) и гидрохлорида EDCI (1,61 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляли N-(4-(6-гидразинилпиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамид (1,07 ммоль) в 10 мл ДМФ, затем диизопропилэтиламин (3,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч и выпаривали в вакууме. Целевой продукт, N-(4-(6-(2-(2-(4-хлорфенил)ацетил)гидразинил)пиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамид, осаждали из во-

ды.

Стадия 4. Получение N-(4-(3-(4-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)фенил)-метансульфонамида, соединение формулы I



В круглодонную колбу добавляли N-(4-(6-(2-(2-(4-хлорфенил)ацетил)гидразинил)пиридазин-3-ил)фенил)метансульфонамид (0,928 ммоль), трифенилфосфин (3,25 ммоль), азидотриметилсилан (3,25 ммоль), диэтилазодикарбоксилат (4,18 ммоль) и ТГФ (13 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт промывали дихлорметаном и метанолом. Желтое твердое вещество дополнительно очищали путем перекристаллизации из ДМФ и воды с получением N-(4-(3-(4-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)фенил)метансульфонамида.

^1H ЯМР (ДМСО) 3,10 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,36-7,44 (m, 6H), 7,90-7,93 (d, 1H, $J=12$ Гц), 8,08-8,11 (d, 2H, $J=12$ Гц), 8,39-8,42 (d, 1H, $J=12$ Гц), 10,24 (s, 1H),

МС m/z 413,9 (M^+).

В. Получение соединения формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 3А, представленному выше, но с заменой 4-(метилсульфониламино)фенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры, получали следующие соединения формулы I:

N-(4-{3-[4-(трифторметил)бензил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}фенил)метансульфонил-амид и

3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин,

МС m/z 331 (M^+),

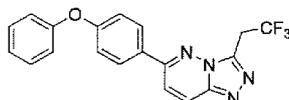
^1H ЯМР (ДМСО) 9,683 (s, 1H), 9,227 (s, 1H), 8,236-8,265 (d, 2H), 8,013-7,669 (t, 1H).

Аналогично, согласно способу по примеру 3А, представленному выше, но с заменой 4-(метилсульфониламино)фенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой диэтилазодикарбоксилата на производные кислот с другими группами CR^a , можно получать другие соединения формулы I.

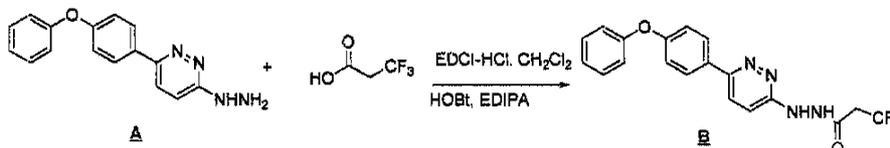
Пример 4 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W^1 и W^2 представляют собой CH , W^3 представляет собой N , X^1 представляет собой CR^a , а X^2 представляет собой N .

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 и W^2 представляют собой CH , W^3 представляет собой N , X^1 представляет собой CCH_2CF_3 , а X^2 представляет собой N



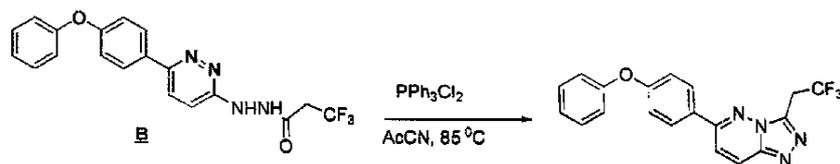
Стадия 1. Получение 3,3,3-трифтор-N'-(6-(4-феноксифенил)пиридазин-3-ил)пропангидразида



К раствору 3,3,3-трифторпропановой кислоты (2,07 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI-HCl (3,02 ммоль) и HOBT (2,07 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 0,5 ч, затем добавляли 3-гидразинил-6-(4-феноксифенил)пиридазин, А, полученный согласно описанию примера 3 (2,07 ммоль), в 30 мл ДХМ и EDIPA (7,24 ммоль). Реакцию сочетания также можно проводить в 1,3-дициклогексилкарбодимиде и ДХМ в качестве растворителей или EDCI-HCl и метаноле в качестве растворителей. Полученную реакцию смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 . Органический экстракт промывали H_2O и сушили над Na_2SO_4 , а затем выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ТСХ, элюируя смесь 5% метанола в дихлорметане, с получением В.

Стадия 2. Получение 6-(4-феноксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина,

соединение формулы I

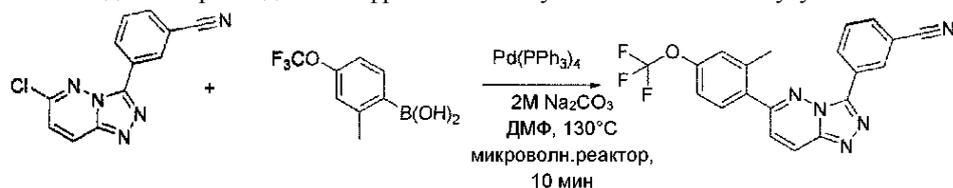


К раствору В (0,67 ммоль) в ацетонитриле добавляли трифенилфосфина дихлорид (4,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85 °С в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ, промывали водой и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-феноксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина.

МС m/z 371 (M^+).

¹H ЯМР (ДМСО) 8,477-8,509 (d, 1H), 8,185-8,214 (d, 2H), 7,997-8,030 (d, 1H), 7,431-7,483 (t, 2H), 7,118-7,229 (m, 5H), 4,400-4,588 (m, 2H).

Возможная стадия 3. Присоединение фрагмента R¹ путем сочетания по Сузуки



Соединение, 3-(6-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)бензонитрил, получали путем взаимодействия 3-(6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил)бензонитрила, полученного при помощи способов, описанных в примере 3, с 2-метил-4-(трифторметокси)фенилбороновой кислотой согласно способу, описанному в примере 2, альтернативная стадия 2.

В. Получение соединения формулы I с различными R¹.

Аналогично, согласно способу по примеру 4А, представленному выше, но с заменой 3-гидразинил-6-(4-феноксифенил)пиридазина на другие гидразинопиримидины или 3,3,3-трифторпропановой кислоты на другие кислоты, получали следующие соединения формулы I:

3-циклопропил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 329,1 (M^+);

3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 369,1 (M^+);

3-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин,

МС m/z 443,1 (M^+);

6-бром-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин,

3-[6-(4-фторфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил,

МС m/z 316 (M^+);

3-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил,

МС m/z 328,1 (M^+);

4-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил,

МС m/z 328,1 (M^+);

4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил}бензонитрил,

МС m/z 382,0 (M^+);

4-{6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил}бензонитрил,

МС m/z 396,1 (M^+);

4-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил]бензонитрил,

МС m/z 390 (M^+);

6-бром-3-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин,

6-бром-3-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин и

2-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-ил]пропан-2-ол,

МС m/z 347,1 (M^+).

С. Получение соединений формулы I с различными R¹ и R^a.

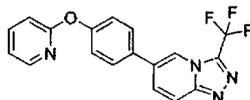
Аналогично, согласно способу по примеру 4а, представленному выше, но с заменой 3-гидразинил-6-(4-феноксифенил)пиридазина на другие гидропиридазины или 3,3,3-трифторпропановой кислоты на другие кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 5.

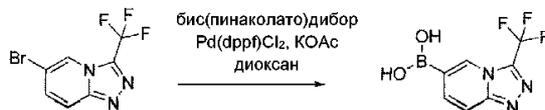
Получение соединения формулы I, где R¹ представляет собой замещенный фенил, W¹ и W² представляют собой СН, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR^a, а X² представляет собой N.

А. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 4-(пиримидин-3-илокси)фенил-3-(трифторметил), О представляет собой ковалентную связь, W¹, W² и W³ представляют

сбой CH , X^1 представляет собой CCH_2CF_3 , а X^2 представляет собой N

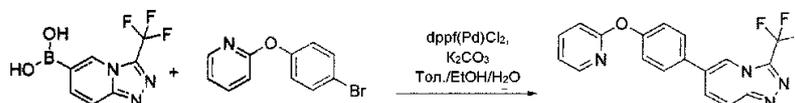


Стадия 1. Получение промежуточного соединения триазолопиридинбороновой кислоты



К смеси арилбормида, полученного согласно описанию примера 1 (10 г, 38 ммоль), бис(пинаколато)дибора (14,3 г, 56 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,1 г, 1,5 ммоль) и KOAc (6,6 г, 68 ммоль) добавляли дегазированный диоксан (90 мл). Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 4 ч и добавляли AcOH (684 мг, 114 ммоль) и H_2O (30 мл), перемешивали в течение 10 мин и охлаждали. Остаток разделяли в 2Н NaOH и Et_2O , слои разделяли, водный слой промывали дополнительно Et_2O . Водный слой подкисляли 1Н HCl до $\text{pH} \sim 2$, образовывался осадок. Водный слой фильтровали, твердые вещества последовательно промывали $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), CH_3CN и Et_2O . Твердые вещества сушили и собирали с получением бороновой кислоты.

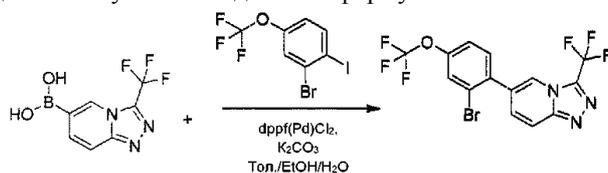
Стадия 2. Получение соединения формулы I



Суспензию 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислоты (80 мг, 0,35 ммоль), 2-(4-бромфенокси)пиридина (79 мг, 0,32 ммоль), $\text{dppf}(\text{Pd})\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,016 ммоль), карбоната калия (87 мг, 0,63 ммоль) в дегазированном толуоле (1 мл), дегазированной воде (0,5 мл) и дегазированном этаноле (0,5 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта в виде белого порошка.

357,1 (M+1).

Альтернативная стадия 2. Получение соединения формулы I

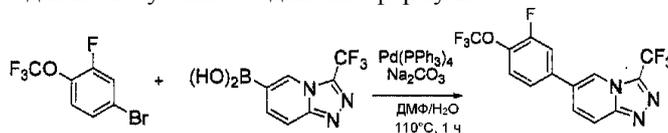


Суспензию бороновой кислоты (360 мг, 1,6 ммоль), 2-бром-1-йод-4-(трифторметокси)бензола (575 мг, 1,6 ммоль), $\text{dppf}(\text{Pd})\text{Cl}_2$ (57 мг, 0,078 ммоль), карбоната калия (433 мг, 3,1 ммоль) в дегазированном толуоле (4 мл), дегазированной воде (2 мл) и дегазированном этаноле (2 мл) нагревали при 45°C в течение 3 ч. Слои разделяли, органические вещества концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии с получением целевого продукта.

426,0 (M+1).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30-7,53 (m, 3H).

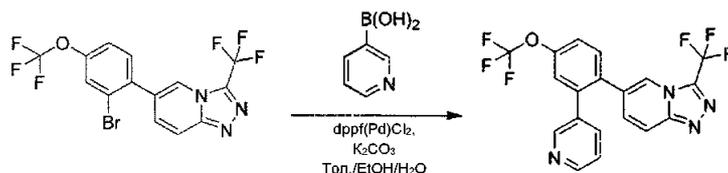
Альтернативная Стадия 2. Получение соединения формулы I



3-(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновую кислоту (56,2 мг, 0,217 ммоль), 4-бром-2-фтор-1-(трифторметокси)бензол (50,0 мг, 0,217 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12,6 мг, 0,0109 ммоль, 0,05 экв.) помещали в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В колбу последовательно добавляли 2М Na_2CO_3 (1,0 мл, 2,0 ммоль) и ДМФ (4 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite (3 г), и Celite промывали EtOAc (70 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии ($\text{SiO}_2=25$ г, $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ =от 1:3 до 1:1, $\text{Rf}=0,3$ при $\text{EtOAc}/\text{гексан}=1:1$) с получением 6-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде бесцветных кристаллов.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 366 (M⁺+1)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 7,43-7,66 (3H, 1H), 7,76 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,13 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,42 (1H, s).

В. Возможная вторичная модификация бромогруппы фрагмента R¹

Соединение, 6-(2-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, получали при помощи способов, описанных в примере 1.

МС m/z 425,1 (M+1).

С. Получение соединения формулы I с различными R¹.

Аналогично, согласно способам по примерам 5А или 5В, представленным выше, но с заменой на другие п-арилбромиды или другие бромированные фрагменты R₁, получали следующие соединения формулы I:

6-(2-(2-метоксипиридин-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 456,2 (M+1);

6-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 382 (M⁺+1),

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,51 (1H, br s), 7,64-7,76 (2H, 1H), 8,12 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,33 (1H, s);

5-(трифторметокси)-8-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)хинолин,

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,59 (1H, d, J=9,6 Гц), 7,63 (1H, dd, J=8,4, 4,3 Гц), 7,83 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,84 (1H, dd, J=8,4, 1,7 Гц), 8,00 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,54 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=8,4 Гц), 9,01 (1H, dd, J=4,3, 1,7 Гц);

6-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 366 (M⁺+1),

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,17 (1H, d, J=10,8 Гц), 7,22 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,55 (1H, t, J=8,4 Гц), 7,55 (1H, t, J=8,4 Гц), 7,62 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,01 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,36 (1H, s);

6-[4-(пиридин-4-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 357,1 (M+1); и

6-[4-(циклопропилокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 320,1 (M+1).

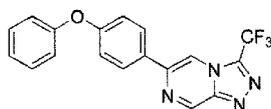
Д. Получение соединений формулы I с различными R¹.

Аналогично, согласно способам по примерам 5А и 5В, представленным выше, но с заменой на другие арилбромиды или другие бромированные фрагменты R₁, можно получать другие соединения формулы I.

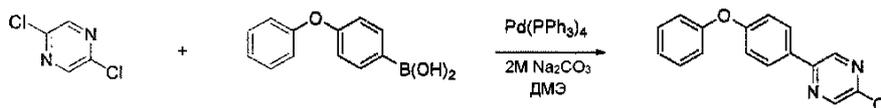
Пример 6 (не является примером настоящего изобретения).

Альтернативный пример получения соединения формулы I, где W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CR^a, а X² представляет собой N.

А. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W¹ и W² представляют собой CH, W³ представляет собой N, X¹ представляет собой CCF₃, а X² представляет собой N

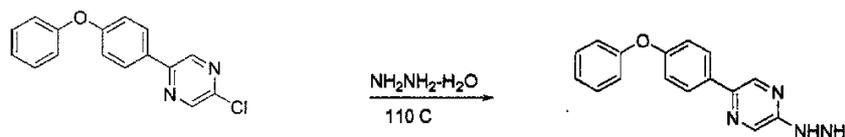


Стадия 1. Получение 6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазина, соединение формулы (1)



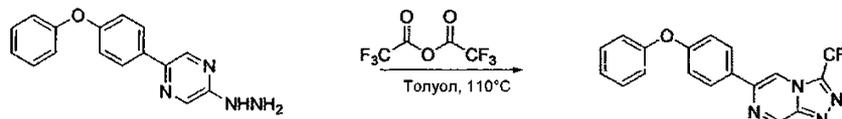
К раствору 2,5-дихлорпиридазина (2,91 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (9 мл) добавляли 4-(фенокси)фенилбороновую кислоту (3,49 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,145 ммоль), а затем 2М Na₂CO₃ (3 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии Biotage, а затем препаративной ТСХ, элюируя смесь 5% этилацетата в гексане с получением 2-хлор-5-(фенокси)фенилпиридазина.

Стадия 2. Получение 2-гидразинил-5-(4-фенокси)фенилпиридазина



К раствору 2-хлор-5-(4-феноксифенил)пиридазина в 2 мл этанола добавляли моногидрат гидразина (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 2-гидразинил-5-(4-феноксифенил)пиридазина.

Стадия 3. Получение 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина



В толстостенной стойкой к давлению пробирке суспензию 2-гидразинил-5-(4-феноксифенил)пиридазина (0,827 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (0,993 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазина.

^1H ЯМР (ДМСО) 7,12 (t, 2H, J=8,0 Гц), 7,15 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7,21 (t, 1H, J=8,0 Гц), 7,45 (t, 2H, J=8,0 Гц), 8,20 (d, 2H, J=8,0 Гц), 8,95 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), (МС m/z 357,0 (M^+)).

В. Получение соединения формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 6А, представленному выше, но с заменой 4-фторфторметоксифенилбороновой кислоты на другие 4-(феноксифенил)бороновые кислоты, получали следующее соединение формулы I:

6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридазин.

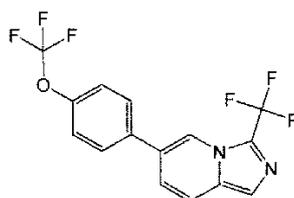
С. Получение соединений формулы I с различными R^1 и X^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 6А, представленному выше, но с возможной заменой 4-(феноксифенил)бороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или заменой на другие соединения формулы (1), полученный коммерчески или с применением других различных предшественников соединений формулы (1) или на различные ангидриды, можно получать другие соединения формулы I.

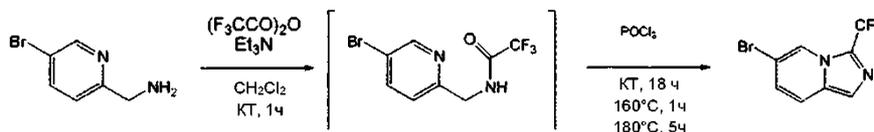
Пример 7 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой CR^a , а X^2 представляет собой CR^b .

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-трифторметилфенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой OCF_3 , а X^2 представляет собой CH



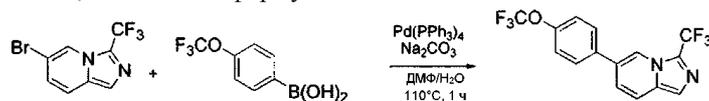
Стадия 1. Получение 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина, соединение формулы (1)



В 50 мл круглодонной колбе 5-бром-5-аминометилпиридин (113,8 мг, 0,608 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) при комнатной температуре. Последовательно добавляли триэтиламин (0,5 мл) и ангидрид трифторуксусной кислоты (ТФАА, 300,0 мг, 1,428 ммоль, 2,35 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при указанной температуре к реакционной смеси добавляли POCl_3 (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, при 160°C в течение 1 ч, а затем при 180°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в водный нас. раствор NaHCO_3 (50 мл) при охлаждении на бане лед-вода. Смесь экстрагировали в EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл×2) и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества (коричневая маслянистая жидкость, 141,4 мг). Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{SiO}_2=25$ г, $\text{EtOAc}/\text{гексан}=1:2$, $\text{Rf}=0,4$) с получением целевого

продукта, 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина, соединения формулы (1).

Стадия 2. Сочетание с R¹ - получение 3-этил-5-((6-(4-феноксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)-1,2,4-оксадиазола, соединение формулы I



6-Бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин, 4-трифторметилфенилбороновую кислоту (127,7 мг, 0,620 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (24,3 мг, 0,021 ммоль, 0,05 экв.) помещали в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В колбу последовательно добавляли 2М Na₂CO₃ (1,0 мл, 2,0 ммоль, 4,8 экв.) и ДМФ (4 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали через Celite (3 г), Celite промывали EtOAc (70 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂=25 г, EtOAc/гексан=1:3, Rf=0,35). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали с применением роторного испарителя с получением вещества, содержащего примеси. Вещество, содержащее примеси, растворяли в CH₂Cl₂ (50 мл), и раствор промывали водным 2М NaOH (30 мл) с получением целевого продукта, 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина, в виде бесцветных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,35 (SiO₂, EtOAc/гексан=1:3),

ЖХМС (EI: 70 эВ) 347 (M⁺),

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,18 (1H, d, J=9,6 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8,0 Гц), 7,67 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,25 (1H, s).

В. Альтернативный пример получения соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой гетероарил.

6-Бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин, полученный согласно описанию примера 1 (46,7 мг, 0,176 ммоль), 4-трифторметилфенилбороновую кислоту (107,8 мг, 0,264 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (10,2 мг, 0,0088 ммоль, 0,05 экв.) помещали в 50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В колбу добавляли ДМФ (4 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite (3 г), Celite промывали EtOAc (70 мл). Фильтрат промывали соевым раствором (30 мл) и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂=25 г, EtOAc/гексан=1:3, Rf=0,37). Фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали с применением роторного испарителя с получением содержащего оловоорганические примеси остатка. Содержащее примеси вещество суспендировали в гексане (5 мл), суспензию фильтровали с получением целевого продукта, 2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]оксазола в виде бесцветных кристаллов.

С. Получение соединений формулы I с различными R¹.

Аналогично, согласно способам по примерам 7А и 7В, представленным выше, но с заменой 4-трифторметилфенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры, получали следующие соединения формулы I:

6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин; 2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[d]тиазол,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 320 (M⁺+1);

2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)бензо[c]оксазол,

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,36-7,50 (2H, m), 7,58-7,84 (5H, m), 7,58 (1H, s), 9,04 (1H, s);

2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)тиазол,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 270 (M⁺+1);

2-(3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)оксазол,

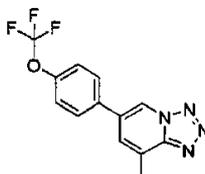
ЖХМС (EI: 70 эВ) 254 (M⁺+1).

Д. Получение соединений формулы I с различными R¹, R² и R³.

Аналогично, согласно способу по примеру 7А, представленному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой на другие соединения формулы (1), полученные коммерчески или с применением различных предшественников соединений формулы (1), можно получать другие соединения формулы I.

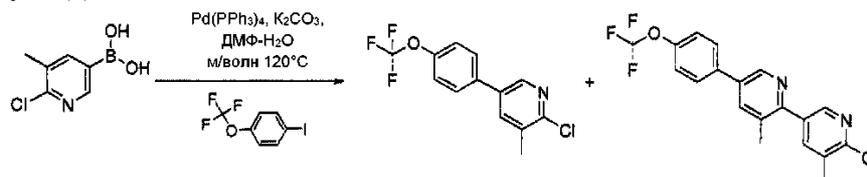
Пример 8 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W¹ представляет собой CR², R² представляет собой метил, W² и W³ представляют собой CH, а X¹ и X² представляют собой N



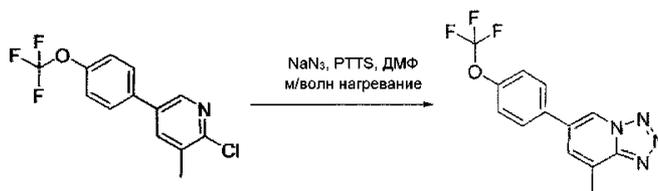
А. Получение соединения формулы I, в котором W^1 представляет собой CR^2 , R^2 представляет собой метил, W^2 и W^3 представляют собой CH , а X^1 и X^2 представляют собой N .

Стадия 1. Получение 2-хлор-3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридина, предшественник соединения формулы (1)



К раствору 1-йод-4-(трифторметокси)бензола (288 мг, 1,0 ммоль) и 6-хлор-5-метилпиридин-3-илбороновой кислоты (223 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли K_2CO_3 (552 мг, 4,0 ммоль) и H_2O . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин в атмосфере сухого N_2 . $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,009 ммоль) добавляли, и полученную смесь подвергали облучению при $120^\circ C$ в течение 10 мин. Охлаждали, разбавляли $EtOAc$ (20 мл), фильтровали через слой целита, промывали 10% ДМФ в $EtOAc$ (50 мл), переносили в делительную воронку, органическую фазу промывали 2Н Na_2CO_3 (20 мл, 4,00 ммоль), H_2O (20 мл), 30%-ным водным NH_4Cl (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали. Неочищенную смесь подвергали препаративной ВЭЖХ с градиентным элюированием смесью $MeCN/H_2O$ (от 5 до 98%), содержащей 0,1% TFA с получением 2-хлор-3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридина, $MS\ m/z\ 288,0\ (M+H)$, чистота по данным ВЭЖХ >97%.

Стадия 2. Получение 8-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридина, соединение формулы I



Смесь 2-хлор-3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридина, полученного согласно представленному выше описанию (58 мг, 0,20 ммоль), азид натрия (21 мг, 0,30 ммоль) и пиридин 4-метилбензолсульфоната (5 мг, 0,02 ммоль) в безводном ДМФ (2,0 мл) закрывали в пробирке для микроволнового реактора Biotage и подвергали облучению при $160^\circ C$ в течение 30 мин. Охлаждали, спускали давление путем открывания крышки, дополнительно добавляли азид натрия (65 мг, 1,00 ммоль) и пиридин 4-метилбензолсульфонат (52 мг, 0,20 ммоль), закрывали и подвергали облучению при $200^\circ C$ в течение 30 мин. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме, разбавляли ДМФ (1,0 мл) и $MeOH$ (2,0 мл), фильтровали и подвергали препаративной ВЭЖХ с градиентным элюированием смесью $MeCN/H_2O$ (от 5 до 98%), содержащей 0,1% TFA, с получением 8-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридина.

$MS\ m/z\ 295,0\ (M+H)$, чистота по данным ВЭЖХ >97%.

1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,27 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,98 (1H, 3H); 7,52 (d, $J=8,2$ Гц, 2H); 2,77 (s, 3H).

В. Получение соединения формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

Аналогично, согласно способу по примеру 8А, представленному выше, но с заменой 1-йод-4-(трифторметокси)бензола на другие предшественники или 6-хлор-5-метилпиридин-3-илбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, получали следующие соединения формулы I:

- 6-(4-феноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(4-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(4-(4-хлорфеноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(4-нитрофенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(4-(4-фтор-2-нитрофеноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- N,N -диметил-6-(4-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридин-5-амин;
- 6-(4-(4-хлорфеноксифенил)тетразоло[1,5-б]пиридазин;
- 5-метил-6-(6-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-(4-(4-хлорфеноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин-5-амин;
- 6-(2-метокси-5-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)тетразоло[1,5-а]пиридин;
- 5-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)тетразоло[1,5-а]пиридин и
- 8-метил-6-(3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)пиридин-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиридин.

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

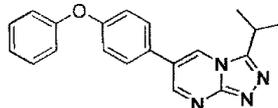
Аналогично, согласно способу по примеру 8А, представленному выше, но с заменой 1-йод-4-(трифторметокси)бензола на другие предшественники или 6-хлор-5-метилпиридин-3-илбороновой ки-

слоты на другие бороновые кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

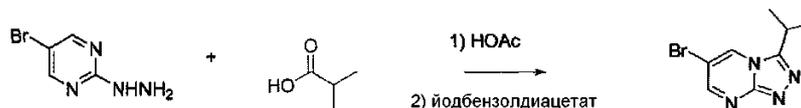
Пример 9 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH, X^1 представляет собой CR^a , а X^2 представляет собой N.

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-феноксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 представляет собой N, W^2 и W^3 представляют собой CH, X^1 представляет собой изопропил, а X^2 представляет собой N



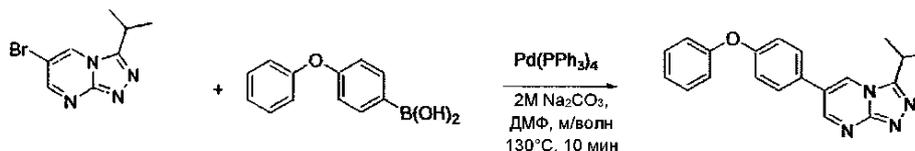
Стадия 1. Получение 6-бром-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина, соединение формулы (1)



В круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-гидразинопиримидин (2,65 ммоль) в дихлорметане (40 мл). К полученному раствору добавляли изобутиральдегид (2,65 ммоль), затем 2 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего добавляли йодбензолдиацетат (2,77 ммоль). Полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь выпаривали в вакууме и очищали путем препаративной ТСХ, элюируя смесью 5% метанола в дихлорметане, с получением 6-бром-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидина.

МС m/z 330,1 (M^+).

Стадия 2. 3-Изопропил-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин



Получение конечного продукта проводили при помощи способов, аналогичных описанным в примере 1А, стадия 2.

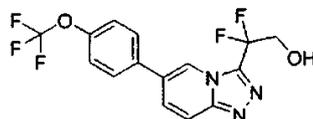
МС m/z 330,1 (M^+).

В. Получение соединений формулы I с различными R^1 и X^1 .

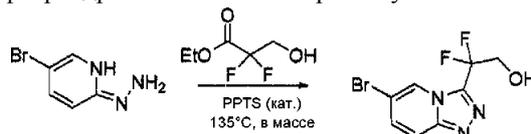
Аналогично, согласно способу по примеру 9А, представленному выше, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или с заменой на другие соединения формулы (1), полученные коммерчески или с применением различных предшественников соединений формулы (1), или на другие ангидриды, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 10. Получение соединения формулы I.

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH, X^1 представляет собой 1,1-дифтор-2-гидроксиэтил, а X^2 представляет собой N

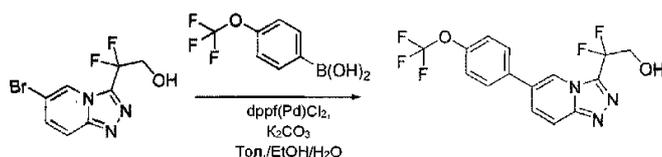


Стадия 1. Получение дифторгидроксиметильного промежуточного соединения



В герметичной колбе гидразид (3,84 г, 20,4 ммоль), этил 2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат (3,15 г, 20,1 ммоль) и *p*-толуолсульфонат пиридиния (775 мг, 3,06 ммоль) смешивали и нагревали до 135°C. Осторожно: нагнетается значительное давление из-за присутствующего EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и охлаждали. Полученный осадок суспендировали в EtOAc, гомогенизировали ультразвуком и фильтровали с получением целевого продукта, 2-(6-бром-3-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил)-2,2-дифторэтанола.

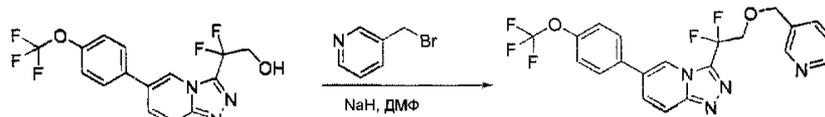
Стадия 2. Присоединение фрагмента R^1



Получение конечного продукта проводили при помощи способов, аналогичных описанным в примере 1 А, стадия 2, с образованием конечного продукта, 2,2-дифтор-2-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол.

МС m/z 375,2 (M+1).

В. Возможная вторичная модификация спиртового фрагмента R^a



К смеси спирта (55 мг, 0,153 ммоль), NaH (24 мг, 0,60 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и гидробромида 3-(бромметил)пиридина (58 мг, 0,23 ммоль) добавляли ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов и концентрировали. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, 3-(1,1-дифтор-2-(пиридин-3-илметокси)этил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, в виде белого порошка.

451,1 (M+1).

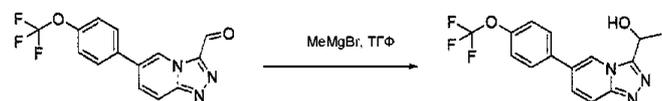
С. Возможная вторичная модификация спиртового фрагмента R^a.

Стадия 1



К раствору спирта (400 мг, 1,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (610 мг, 1,42 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Na₂S₂O₃ (430 мг, 2,8 ммоль) в NaHCO₃ (водн.) добавляли и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли, водный слой промывали CH₂Cl₂ (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта, 6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбальдегида, в виде белого твердого вещества.

Стадия 2



К раствору альдегида (65 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C добавляли бромид метилмагния (75 мкл, 0,25 ммоль, 3,0М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и реакцию гасили путем добавления воды. Смесь разбавляли EtOAc, слои разделяли, органические вещества концентрировали, а остаток очищали путем колоночной хроматографии (R_f = 0,55, EtOAc/10% MeOH) с получением продукта, 1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол, в виде белого твердого вещества.

324,1 (M+1).

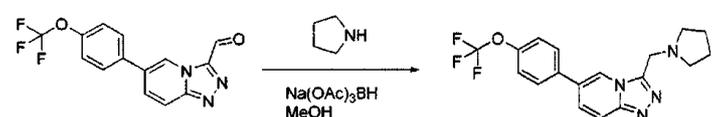
Альтернативная стадия 2



К раствору альдегида (62 мг, 0,20 ммоль) добавляли TMS-CF₃ (57 мкл, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 1N HCl (2 мл) добавляли, перемешивали в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли Et₂O и водой. Слои разделяли, органические вещества концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, 2,2,2-трифтор-1-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол, в виде белого порошка.

378,1 (M+1).

Альтернативная стадия 2

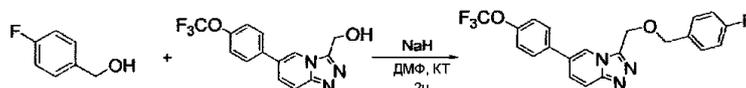


К смеси альдегида (70 мг, 0,23 ммоль), пирролидина (38 мкл, 0,46 ммоль) и MeOH (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (72 мг, 0,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, 3-(пирролидин-1-илметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, в виде белого порошка.

363,1 (M+1).

D. Возможная вторичная модификация спиртового фрагмента R^a.

Стадия 1

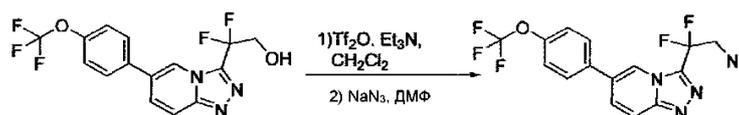


(6-(4-(Трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метанол (50,0 мг, 0,162 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл) в 50 мл круглодонной колбе. Раствор обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 9,7 мг, 0,243 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 4-фторбензилбромид (61,2 мг, 0,324 ммоль, 2,0 экв.) к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 1 ч при указанной температуре. К реакционной смеси добавляли H₂O (30 мл), и полученную смесь экстрагировали в EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂=25 г, EtOAc/гексан=1:1, затем EtOAc, затем 5% MeOH/EtOAc, R_f=0,2 при EtOAc) с получением целевого продукта в виде бесцветной маслянистой жидкости.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 418 (M⁺+1).

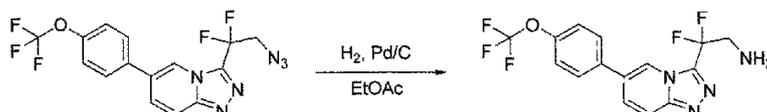
E. Возможная вторичная модификация спиртового фрагмента R^a с получением аминогруппы R^a.

Стадия 1



К раствору спирта (240 мг, 0,68 ммоль) и Et₃N (120 мкл, 0,88 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл) добавляли Tf₂O (140 мкл, 0,81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФ (2 мл) и добавляли NaN₃ (176 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали, а остаток очищали путем колоночной хроматографии (R_f=0,43, 1:1 гексан/EtOAc) с получением продукта, 3-(2-азидо-1,1-дифторэтил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, в виде коричневого твердого вещества.

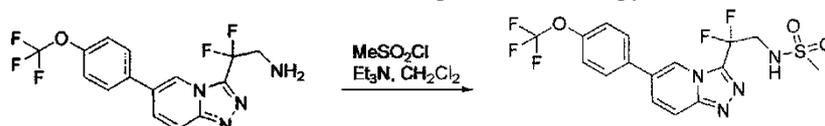
Стадия 2



К веществу, выделенному выше (172 мг, 0,45 ммоль), добавляли 10% Pd/C (22 мг, 50 мг/ммоль), колбу заполняли N₂ и добавляли EtOAc (5 мл). Реакционную смесь продували H₂ и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением амина, 2,2-дифтор-2-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанамин, в виде коричневого твердого вещества.

359,2 (M+1).

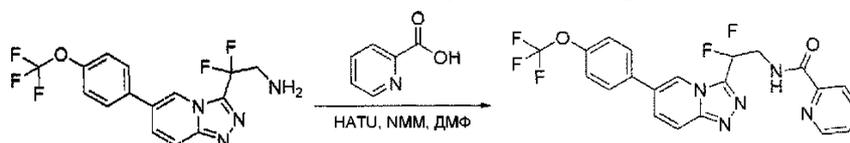
Возможная стадия 3. Модификация аминогруппы R^a



К раствору амина (34 мг, 0,095 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляли Et₃N (40 мкл, 0,28 ммоль) и MsCl (18 мкл, 0,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта в виде белого порошка.

437,0 (M+1).

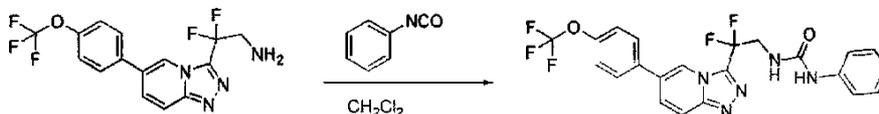
Возможная стадия 3. Модификация аминогруппы R^a



К смеси амина (49 мг, 0,14 ммоль), пиколиновой кислоты (19 мг, 0,15 ммоль), НАТУ (63 мг, 0,16 ммоль) и NMM (18 мкл, 0,16 ммоль) добавляли ДМФ (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали, добавляли CH_3CN и H_2O , твердые вещества собирали путем фильтрования с получением амида, N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)пиридин-2-карбоксамид, в виде белого твердого вещества. В качестве альтернативы, продукт можно очищать путем обращенно-фазовой ВЭЖХ.

464,3 (M+1).

Возможная стадия 3. Модификация аминогруппы R^a с получением мочевиновой линкерной группы



К раствору амина (46 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли фенилизотиоцианат (18 мкл, 0,16 ммоль), немедленно образовывался осадок. Твердые вещества собирали путем фильтрования с получением мочевины, 1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)-3-фенилмочевины, в виде белого твердого вещества. В качестве альтернативы, продукт можно очищать путем обращенно-фазовой ВЭЖХ.

478,0 (M+1).

F. Получение соединений формулы I с различными R^1 и X^1 .

Аналогично, согласно способам по примерам 10A-10E, представленным выше, но с применением других предшественников или вторичных реагентов, получали следующие соединения формулы I:

2-(6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-2,2-дифторэтанол,

317,0 (M+1);

3-бензил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 370,2 (M+1),

^1H ЯМР (ДМСО) δ 8,73 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,71 (dd, J=1,2, 9,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,64 (s, 2H);

(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метанол,

3-[(1-фенилэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

^1H ЯМР (ацетон) δ 8,54 (s, 1H), 7,71-7,85 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,27-7,41 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 4,67 (q, 1H), 2,80 (d, 3H);

МС m/z 414,1 (M+H);

3-{[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 437,0 (M+H);

этил 2-(2,2-дифтор-2-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этокси)ацетат,

2-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-N,N-диметилэтанамин;

431,2 (M+1);

N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)бензамид,

463,0 (M+1);

3-[1-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

415,0 (M+1);

3-(дифтор(пиридин-2-илметокси)метил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 451 (M^+ +1);

этил 2-(дифтор(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)ацетат,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 446 (M^+ +1);

2-(дифтор(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)ацетонитрил,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 399 (M^+ +1);

6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-((4-(трифторметил)бензилокси)метил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 468 (M^+ +1);

3-((пиридин-2-илметокси)метил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 401 (M^+ +1);

3-[1-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

415,0 (M+1);

3-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

484 (M^+ +1);

3-({[4-хлорбензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

434 (M+1).

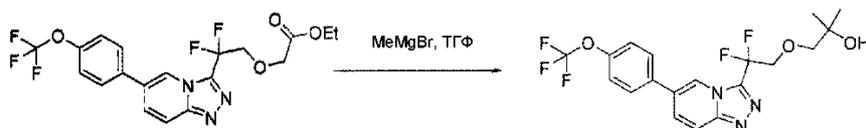
D. Получение соединений формулы I с различными R¹ и X¹.

Аналогично, согласно способам по примерам 10A-10D, представленным выше, но с применением других предшественников или вторичных реагентов, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 11. Получение соединения формулы I



A. Получение соединения формулы I



К раствору сложного эфира, полученного согласно описанию примера 10 (50 мг, 0,11 ммоль), в THF (1 мл) при 0°C добавляли бромид метилмагния (94 мкл, 0,28 ммоль, 3,0M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры, и реакцию гасили путем добавления воды. Смесь разбавляли EtOAc, слои разделяли, органические вещества концентрировали, а остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта V, в виде белого порошка.

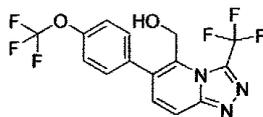
МС m/z 432,1 (M+1).

B. Получение других соединений формулы I.

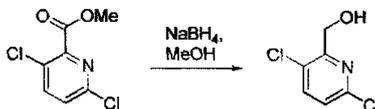
Аналогично, согласно способу по примеру 11A, представленному выше, но с заменой на другие сложноэфирные соединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 12. Получение соединения формулы I, где W³ представляет собой C-R⁴.

A. Получение соединения формулы I, в котором R⁴ представляет собой гидроксиметил

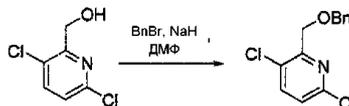


Стадия 1. Образование гидроксиметильной группы



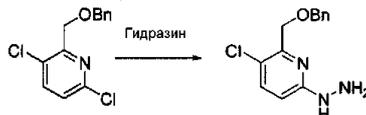
К раствору коммерчески доступного сложного эфира (2,1 г, 10 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (570 мг, 0,15 ммоль) по частям в течение 30 мин. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин, реакцию гасили путем добавления воды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), органические вещества промывали NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением спирта в виде желтой маслянистой жидкости.

Стадия 2. Защита гидроксигруппы



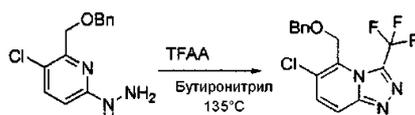
К смеси спирта, полученного на стадии 1 (775 мг, 434 ммоль) и бензилбромидом (570 мкл, 4,8 ммоль) в DMF (8 мл), добавляли NaNH (522 мг, 13 ммоль, 60%-ная дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и разбавляли EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором (2×), органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (R_f=0,5, 5:1 гексан/EtOAc) с получением продукта.

Стадия 3. Присоединение гидразиновой цепи



В герметичную колбу помещали 2-(бензилоксиметил)-3,6-дихлорпиридин, полученный на стадии 2 (950 мг, 3,5 ммоль), добавляли гидрат гидразина (1 мл), реакционную смесь нагревали до 120°C в течение ночи. После охлаждения твердые вещества собирали путем фильтрования с получением 2-(бензилоксиметил)-3-хлор-6-гидразинилпиридина.

Стадия 4. Циклизация ядра



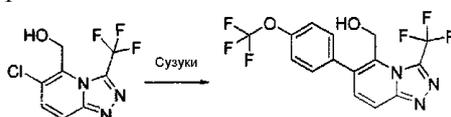
Получение хлорированного ядра проводили при помощи способа, аналогичного описанному в примере 1А, стадия 1.

Стадия 5. Снятие защиты с гидроксигруппы



К раствору 5-(бензилоксиметил)-6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, полученного согласно описанию стадии 4 (700 мг, 2,1 ммоль), добавляли метансульфокислоту (2 мл, 70% в воде), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали путем хроматографии с получением (6-хлор-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил)метанола.

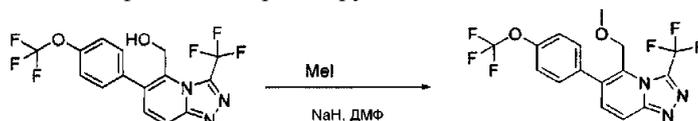
Стадия 6. Присоединение фрагмента R¹



Получение конечного продукта проводили при помощи способа, описанного в примере 1А, стадия 2.

МС m/z 378,1 (M+1).

Возможная стадия 7. Модификация гидроксигруппы R⁴



Получение конечного продукта, 5-(метоксиметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, проводили согласно способу, описанному в примере 10В. МС m/z 392,2 (M+1).

В. Получение соединений формулы I с различными R⁴.

Аналогично, согласно способу по примеру 12А, представленному выше, но с применением других предшественников или вторичных реагентов, получали следующее соединение формулы I:

({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил} метокси)ацетонитрил,

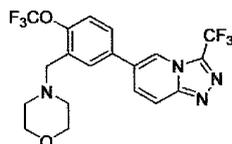
МС m/z 416,3 (M+1).

С. Получение соединений формулы I с различными R¹, R⁴ и X¹.

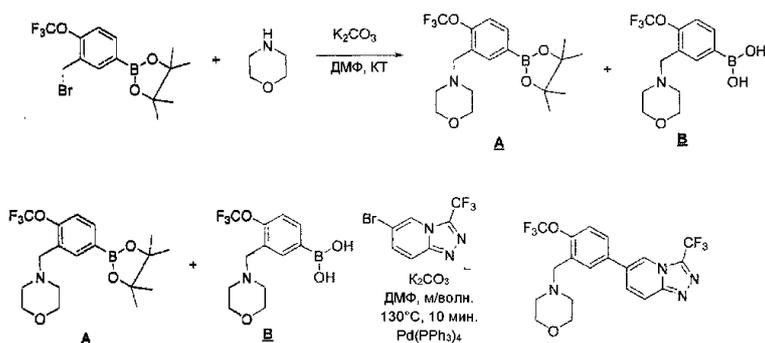
Аналогично, согласно способу по примеру 12А, представленному выше, но с применением других предшественников или вторичных реагентов, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 13.

Получение соединения формулы I, где R¹ представляет собой 2-(морфолинометил)-3-(трифторметокси)фенил, W¹, W² и W³ представляют собой СН, X¹ представляет собой СНCF₃, а X² представляет собой N



А. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 2-(морфолинометил)-3-(трифторметокси)фенил, W¹, W² и W³ представляют собой СН, X¹ представляет собой СНCF₃, а X² представляет собой N



В круглодонную колбу добавляли пинаколиновый эфир 3-бромметил-4-трифторметоксифенилбороновой кислоты (0,420 ммоль) в ДМФ (3 мл). К полученному раствору добавляли карбонат калия (0,840 ммоль), затем морфолин (0,84 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего реакционную смесь переносили в пробирку для микроволнового реактора. К полученной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,021 ммоль) и 1 мл воды, затем 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридин (0,462 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-(трифторметокси)-5-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)бензил)морфолина.

МС m/z 447,1 (M^+).

В. Получение соединения формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

Аналогично, согласно способу по примеру 13А, представленному выше, но с заменой 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридина на другие предшественники или пинаколинового эфира 3-бромметил-4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, получали следующие соединения формулы I:

6-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4-(трифторметокси)фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин,

МС m/z 460,1 (M^+); и

2-({2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил]бензил}амино)этанол,

МС m/z 421,1 (M^+).

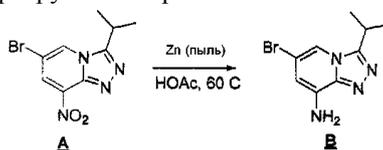
С. Получение соединений формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 13А, представленному выше, но с заменой 6-бром-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридина на другие предшественники или пинаколинового эфира 3-бромметил-4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 14. Получение соединения формулы I, где R^2 представляет собой amino.

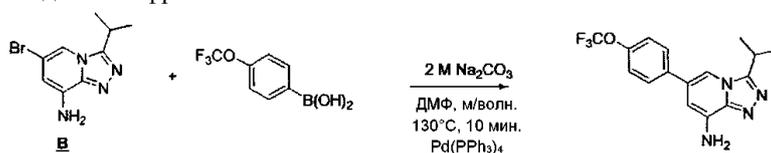
А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-трифторметилфенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH_3 , R^2 представляет собой NH_2 , X^1 представляет собой CH_2R^a , R^a представляет собой изопропил, а X^2 представляет собой N.

Стадия 1. Восстановление нитрогруппы с образованием амина



Соединение В получали путем нагревания А, 6-бром-3-изопропил-8-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина, полученного согласно описанию примера 9А, стадия 1 (0,777 ммоль), в уксусной кислоте (6 мл) в присутствии цинковой пыли (3,89 ммоль) при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, остаток затем фильтровали через силикагель сначала с этилацетатом, затем со смесью 1:4 метанола и дихлорметана. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением В, 6-бром-3-изопропил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-8-амина.

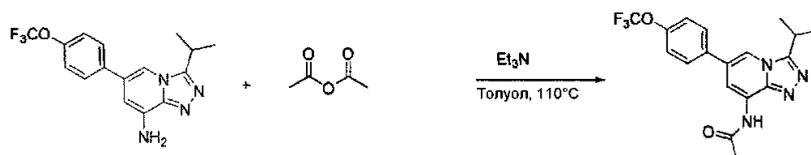
Стадия 2. Присоединение фрагмента R^1



Получение конечного продукта проводили при помощи способа, аналогичного описанному в примере 1А, стадия 2, с получением конечного продукта, 3-изопропил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амина.

МС m/z 337,1 (M^+).

В. Возможная вторичная модификация аминогруппы R^2



В толстостенную стойкую к давлению пробирку добавляли 3-изопропил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин, полученный в 9А, в толуоле. К полученной суспензии добавляли ангидрид уксусной кислоты (0,1 мл), затем триэтиламин (0,1 мл). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-изопропил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)ацетамида.

МС m/z 379,1 (M^+).

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 , R^2 , X^1 и X^2 .

Аналогично, согласно способам по примерам 14А и 14В, представленным выше, но с заменой 6-бром-3-изопропил-8-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина на другие нитропредшественники, 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или ангидрида уксусной кислоты на другие ангидриды, получали следующие соединения формулы I:

N-{3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}пропанамид,

МС m/z 365 (M^+);

3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин,

МС m/z 323 (M^+);

3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин,

МС m/z 309 (M^+);

3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин,

МС m/z 371,1 (M^+); и

N-{3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}ацетамид,

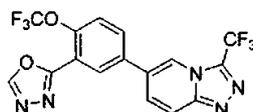
МС m/z 365 (M^+).

Д. Получение соединений формулы I с различными R^1 , R^2 , X^1 и X^2 .

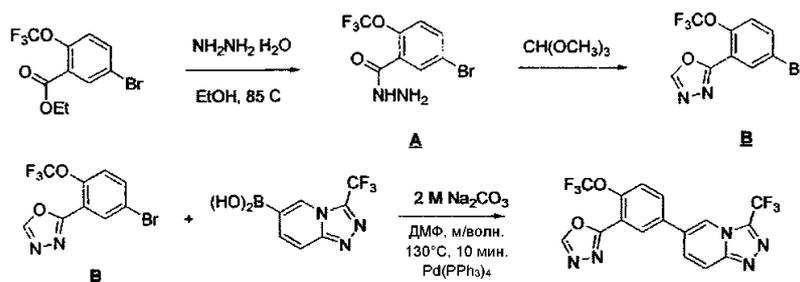
Аналогично, согласно способам по примерам 14А и 14В, представленным выше, но с заменой 6-бром-3-изопропил-8-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина на другие нитропредшественники, 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты или ангидрида уксусной кислоты на другие ангидриды, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 15.

Получение соединения формулы I, где R^1 представляет собой 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CHCF_3$, а X^2 представляет собой N



А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CHCF_3$, а X^2 представляет собой N



В круглодонную колбу добавляли этил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоат (0,638 ммоль) в этаноле (10 мл). К полученному раствору добавляли 1 мл моногидрата гидразина, полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи.

Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением А. К А добавляли триметилортоформиат в толстостенной пробирке, стойкой к давлению. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем препаративной ТСХ с получением В, которое подвергали сочетанию с 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислотой при помощи способов, описанных выше, с получением 2-(2-(трифторметокси)-5-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазола.

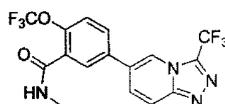
МС m/z 416,1 (M^+).

В. Получение соединений формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

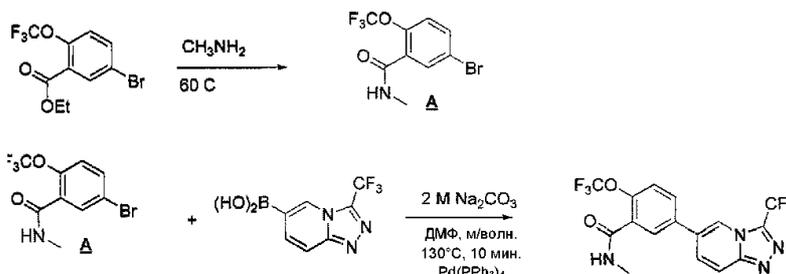
Аналогично, согласно способу по примеру 15А, представленному выше, но с заменой этил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоата на другие предшественники или 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 16.

Получение соединения формулы I, где R^1 представляет собой 3-(метилкарбамоил)-4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CHCF_3$, а X^2 представляет собой N



А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 3-(метилкарбамоил)-4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CHCF_3$, а X^2 представляет собой N



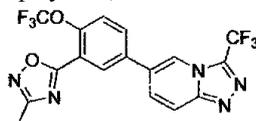
В толстостенную стойкую к давлению пробирку добавляли этил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоат (0,3 мл) и метиламин (1,5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением А, которое подвергали сочетанию с 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислотой при помощи способов, описанных выше, с получением N-метил-2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензамида.

МС m/z 405,1 (M^+).

В. Получение соединения формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

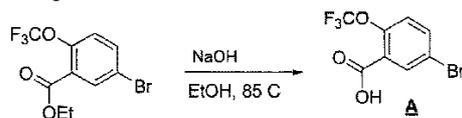
Аналогично, согласно способу по примеру 16А, представленному выше, но с заменой этил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоата на другие предшественники или 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 17. Получение соединения формулы I, где R^1 замещен оксадиазол-5-ил



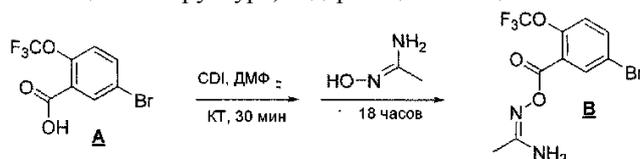
А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CHCF_3$, а X^2 представляет собой N .

Стадия 1. Получение кислоты-предшественника



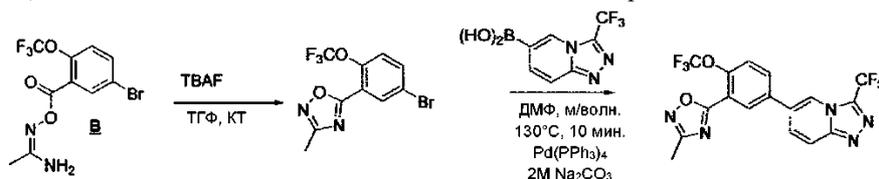
В круглодонную колбу добавляли этил-5-бром-2-(трифторметокси)бензоат (1,59 ммоль) и гидроксид натрия (3,99 ммоль) в этаноле (12 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь концентрировали и разбавляли водой, промывали дихлорметаном. Водный слой обрабатывали 1N HCl до достижения pH 4. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе в течение ночи с получением А.

Стадия 2. Присоединение цепи к структуре, содержащей кольцо



В круглодонную колбу добавляли А (0,484 ммоль) и 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) (0,964 ммоль) в ДМФ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли гидроксиацетимидаид. Полученную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем препаративной ТСХ с получением В

Стадия 3. Циклизация оксадиазольного кольца и сочетание с ядром соединения



В круглодонную колбу добавляли В (0,322 ммоль) и гидрат фторида тетрабутиламмония (0,645 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем препаративной ТСХ с получением С, которое затем подвергали сочетанию с целевой бороновой кислотой с получением 6-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

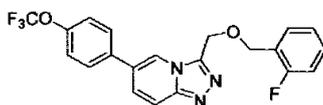
МС m/z 430,1 (M^+).

В. Получение соединений формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

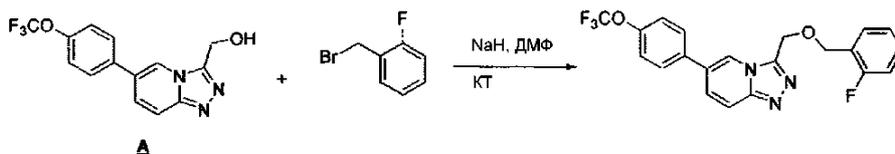
Аналогично, согласно способу по примеру 17А, представленному выше, но с заменой этил 5-бром-2-(трифторметокси)бензоата на другие предшественники или 1,1-карбонилдиимидазола или 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-илбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 18.

Получение соединения формулы I, где R^1 представляет собой 4-(трифторметокси)фенил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , X^1 представляет собой $CH-R^a$, R^a представляет собой 2-(фторбензокси)метил, а X^2 представляет собой N



А. Получение соединения формулы I



В круглодонную колбу добавляли А, (6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метанол, полученный согласно описанию примера 10 (0,162 ммоль), и 2-фторбензилбромид (0,324 ммоль) в ДМФ, затем гидрид натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь обрабатывали 1Н НСl. Осадок, 3-{[(2-фторбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, отфильтровывали и очищали путем препаративной ВЭЖХ.

МС m/z 418,1 (M^+).

1H ЯМР (ДМСО) 8,694 (s, 1H), 7,764-7,913 (m, 4H), 7,526-7,554 (d, 2H), 7,200-7,411 (m, 2H), 7,123-7,173 (m, 2H), 5,169 (s, 2H), 4,665 (s, 2H).

В. Получение соединений формулы I с различными R^a .

Аналогично, согласно способу по примеру 18А, представленному выше, но с заменой 2-фторбензилбромида на другие предшественники, получали следующие соединения формулы I:

3-(1,1-дифтор-2-(оксиран-2-илметокси)этил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-({[2-(трифторметил)бензил]окси}метил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 468,1 (M^+),

1H ЯМР (ДМСО) 8,771 (s, 1H), 7,513-7,930 (m, 10H), 5,225 (s, 2H), 4,782 (s, 2H);

3-{[(2,4-дифторбензил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 436,1 (M^+),
 1H ЯМР (ДМСО) 8,681 (s, 1H), 7,763-7,911 (m, 4H), 7,451-7,555 (m, 3H), 7,200-7,311 (t, 1H), 7,000-7,173 (t, 1H s, 2H), 4,630 (s, 2H);

3-{{(2-фторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС m/z 469,1 (M^+),

1H ЯМР (ДМСО) 8,741 (s, 1H), 7,803-7,889 (m, 4H), 7,402-7,549 (m, 5H), 5,212 (s, 2H), 4,668 (s, 2H);

3-{{(2,4-диметилбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 МС m/z 428,1 (M^+),

1H ЯМР (ДМСО) 8,657 (s, 1H), 7,827-7,883 (m, 4H), 7,519-7,546 (d, 2H), 7,119-7,911 (d, 1H), 6,856-7,000 (m, 1H), 5,113 (s, 2H), 4,546 (s, 2H), 2,162-2,208 (m, 6H);

3-{{(5-метилпиридин-2-ил)метокси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 415,1 (M^+);

3-[(бензилокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 400,1 ($M+1$);

3-[(циклопропилметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 364,1 ($M+1$); и

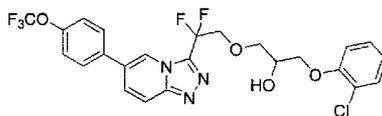
3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, 392,1 ($M+1$).

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способу по примеру 18А, представленному выше, но с заменой 2-фторбензилбромида на другие предшественники или (6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метанола на другие замещенные спиртовые ядра, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 19.

Получение соединения формулы I, где R^1 представляет собой 4-(трифторметокси)фенил, X^1 представляет собой $CH-R^a$, R^a представляет собой 1,1-дифтор-2-(оксиран-2-илметокси)этил, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH , а X^2 представляет собой N



А. Получение соединения формулы I



В круглодонную колбу добавляли 3-(1,1-дифтор-2-(оксиран-2-илметокси)этил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, полученный согласно описанию примера 15, и 2-хлорфенол в ацетоне, затем карбонат калия (также можно применять гидрид натрия в ДМФ при КТ). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Карбонат калия отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали путем препаративной ТСХ с получением 1-(2-хлорфенокси)-3-(2,2-дифтор-2-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этокси)пропан-2-ола.

МС m/z 545,1 (M^+).

В. Получение соединений формулы I с различными R^a .

Аналогично, согласно способу по примеру 19А, представленному выше, но с заменой 2-хлорфенола на другие замещенные гидроксильные соединения, получали следующее соединение формулы I:

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-3-(2,5-диметилфенокси)пропан-2-ол,

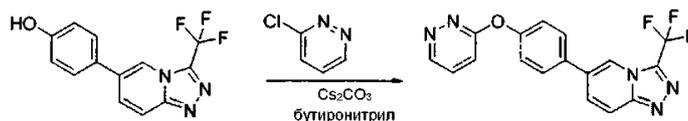
МС m/z 538,1 (M^+).

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

Аналогично, согласно способу по примеру 19А, представленному выше, но с заменой 2-хлорфенола на другие замещенные гидроксильные соединения, или 3-(1,1-дифтор-2-(оксиран-2-илметокси)этил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина на другие оксиран-2-ил-замещенные соединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 20. Получение соединения формулы I - модификация гидроксигруппы R^1 .

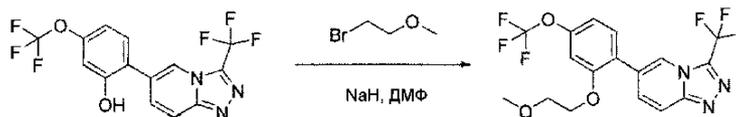
А. Получение соединения формулы I



В герметичной колбе суспензию фенола, 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенола, полученного согласно описанию примера 1 (47 мг, 0,17 ммоль), гетероарилхлорида (39 мг, 0,34 ммоль), Cs_2CO_3 (111 мг, 0,34 ммоль) и бутиронитрила (1 мл) нагревали до 140°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта, 6-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

МС m/z 358,1 (M+1).

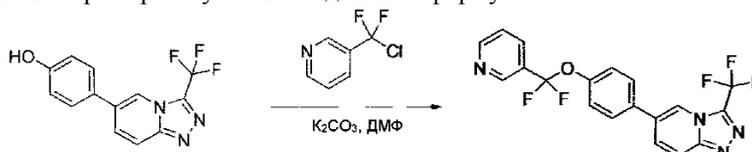
В. Альтернативный пример получения соединения формулы I



К смеси фенола, полученного согласно описанию примера 1 (40 мг, 0,11 ммоль), NaH (8 мг, 0,33 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и 1-бром-2-метоксиэтана (16 мкл, 0,17 ммоль), добавляли ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов и концентрировали. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, 6-[2-(2-метоксиэтокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, в виде белого порошка.

МС m/z 422,4 (M+1).

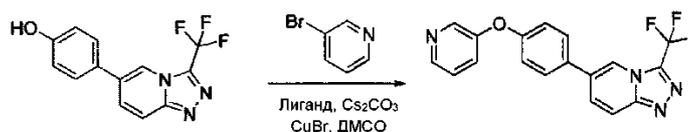
С. Альтернативный пример получения соединения формулы I



К смеси фенола, полученного согласно описанию примера 1 (50 мг, 0,18 ммоль), K_2CO_3 (75 мг, 0,54 ммоль) и 3-(хлордифторметил)пиридина (147 мг, 0,90 ммоль) добавляли ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при $100-140^\circ\text{C}$ в течение ночи (для менее реакционноспособных субстратов необходимо нагревание до верхнего предела диапазона температур). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, слои разделяли, органические вещества концентрировали. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, 6-{4-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, в виде белого порошка.

МС m/z 407,2 (M+1).

Д. Получение соединения формулы I



В герметичной колбе суспензию фенола, 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенола, полученного согласно описанию примера 1 (47 мг, 0,17 ммоль), арилгалида (46 мг, 0,29 ммоль), Cs_2CO_3 (132 мг, 0,41 ммоль), этил 2-оксоциклогексанкарбоксилата (62 мкл, 0,039 ммоль), CuBr (2,8 мг, 0,019 ммоль) и ДМСО (1 мл), нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 20 мг целевого продукта, 6-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

357,1 (M+1).

Е. Получение соединения формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способам по примерам 20А, В, С или Д, представленным выше, но с заменой на другие галидные соединения или R^1 гидроксильные соединения, получали следующие соединения формулы I:

6-(4-(пиазин-2-илокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 358,1 (M+1);

{5-(трифторметокси)-2-[3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенокси}ацетонитрил,

МС m/z 403,2 (M+1);

6-[6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин,

МС m/z 434,1 (M+1);

6-[2-этокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 392,3 (M+1);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,42 (t, J=6,8 Гц, 3H);

6-{4-[дифтор(фенил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 406,2 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО) 8,74 (s, 1H), 8,16 (dd, J=1,2, 10,0 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=1,2, 9,6 Гц, 1H), 7,90 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,88 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,48 (t, J=8,4 Гц, 2H);

4-(дифтор{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенокси}метил)бензонитрил,

МС m/z 431,2 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО) 8,73 (s, 1H), 8,15 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,89-8,04 (m, 3H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H); и

6-[2-(пропан-2-илокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 406,1 (M+1);

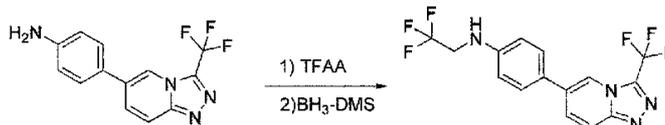
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,64 (sept, J=6,0 Гц, 1H), 1,35 (d, J=6,0 Гц, 6H).

F. Получение соединений формулы I с различными R¹, W¹ и W².

Аналогично, согласно способам по примерам 20А, В, С или D, представленным выше, но с заменой на другие галидные соединения или другие R¹ гидроксильные соединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 21. Получение соединения формулы I - модификация аминогруппы R¹.

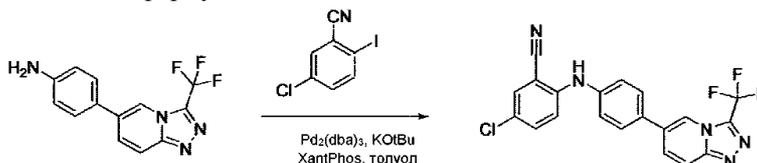
A. Получение соединения формулы I



К суспензии анилина, полученного в примере 1 (104 мг, 0,37 ммоль), в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (58 мкл, 0,41 ммоль), реакция протекала мгновенно. Добавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и твердые вещества собирали путем фильтрования с получением 122 мг твердого вещества. К суспензии собранных твердых веществ в ТГФ (2 мл) добавляли 10,1М раствор ВН₃ диметилсульфида (48 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 90 мин, добавляли дополнительно раствор борана (16 мкл, 0,16 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 1Н НСl и MeOH (1 мл), и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, N-(2,2,2-трифторэтил)-4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)анилина, в виде белого порошка.

МС m/z 361,1 (M+1).

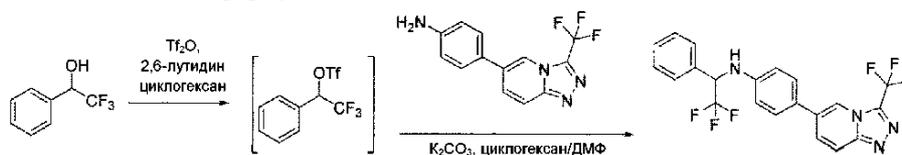
B. Получение соединения формулы I



Смесь анилина, полученного в примере 1 (50 мг, 0,18 ммоль), 5-хлор-2-йодбензонитрила (72 мг, 0,27 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8,2 мг, 0,0090 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (16 мг, 0,030 ммоль) и KOtBu (28 мг, 0,25 ммоль) в герметичной колбе наполняли N₂, нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с получением продукта, 5-хлор-2-({4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}амино)бензонитрила, в виде белого порошка.

МС m/z 414,2 (M+1).

C. Получение соединения формулы I

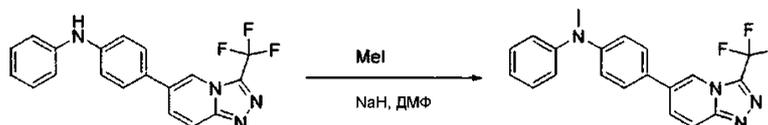


Раствор α-трифторметилбензилового спирта (73 мкл, 0,54 ммоль) и 2,6-лутидина (100 мкл, 0,81 ммоль) в циклогексане (1 мл) охлаждали до 0°C и добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (140

мкл, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, нагревали до комнатной температуры и добавляли воду (5 мл) и циклогексан (5 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. К раствору концентрированного вещества в циклогексане (1 мл) добавляли анилин, 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)анилин, полученный в примере 1 (90 мг, 0,33 ммоль), K_2CO_3 (90 мг, 0,66 ммоль) и ДМФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали, остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта, N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)анилина, в виде белого порошка.

437,2 (M+1).

D. Получение соединения формулы I. Алкилирование аминогруппы R^1

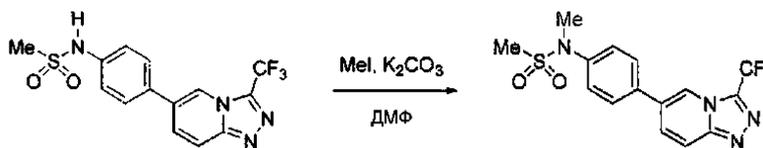


К смеси анилина, полученного в примере 1 (20 мг, 0,056 ммоль), NaH (7 мг, 0,11 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и йодметана (11 мкл, 0,11 ммоль), добавляли ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии ($R_f=0,53$, 1:1 гексан/ЕтОАс) с получением продукта, N-метил-N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилина.

МС m/z 369,2 (M+1).

1H ЯМР (ДМСО) 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=1,6, 9,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,38 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,10 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,33 (s, 3H).

Альтернативное алкилирование аминогруппы R^1



N-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)метансульфонамид (10 мг) растворяли в ДМФ (1 мл) и нагревали с карбонатом калия (39 мг) и метилиодидом (40 мг) в течение 2 ч при 85°C. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии с применением 2% MeOH в метиленхлориде в качестве элюента. N-метил-N-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)метансульфонамид получали в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,61 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,58 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,91 (s, 3H).

МС (ES+, m/z) 371,0 (основной пик, $M+H^+$); 763,0 ($2M+Na^+$).

E. Получение соединений формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способам по примерам 21A, B или C, представленным выше, но с заменой на другие галидные соединения, ангидриды или R^1 аминсоединения, получали следующие соединения формулы I:

4-хлор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилин,

МС m/z 389,2 (M+1) и

4-фтор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилин,

МС m/z 373,2 (M+1).

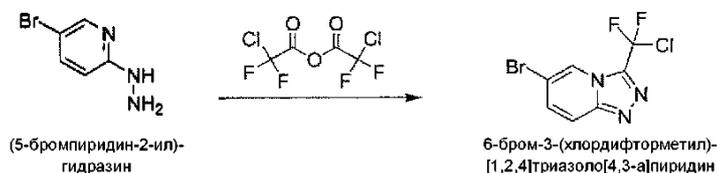
F. Получение соединений формулы I с различными R^1 , W^1 и W^2 .

Аналогично, согласно способам по примерам 21A, B или C, представленным выше, но с заменой на другие галидные соединения, ангидриды или R^1 аминсоединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 22. Получение соединения формулы I.

A. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH, X^1 представляет собой CCF_2Cl , а X^2 представляет собой N.

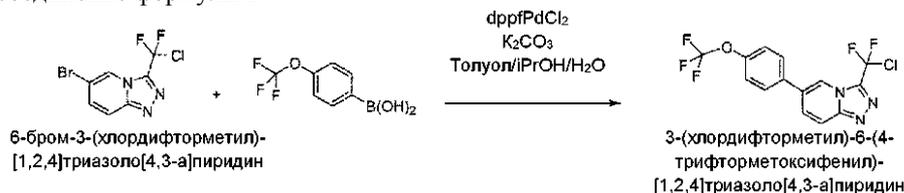
Стадия 1. Получение 6-бром-3-(хлордифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, соединение формулы I



(5-Бромпиридин-2-ил)гидразин (5,0 г, 26,5 ммоль) в ангидриде хлордифторуксусной кислоты (11 мл) осторожно нагревали в микроволновом реакторе, контролируя давление, при 160°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем осторожно спускали давление при помощи иглы. Реакционную смесь медленно добавляли к перемешиваемому насыщенному раствору бикарбоната натрия (250 мл), экстрагировали в этилацетате и сушили перед очисткой путем флэш-хроматографии ($R_f=0,5$ в смеси 1:1 гексан/этилацетат) с получением 6-бром-3-(хлордиформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде бледно-желтого порошка.

$M+1=282/284$.

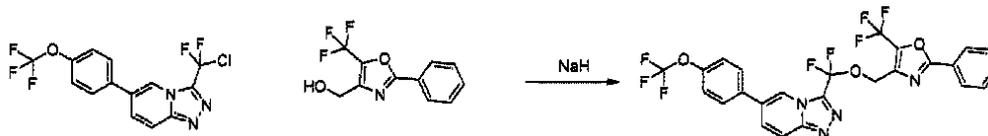
Стадия 2. Получение 3-(хлордиформетил)-6-(4-трифторметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, соединение формулы I



6-Бром-3-(хлордиформетил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (2,76 г, 9,8 ммоль), 4-трифторметоксифенилбороновую кислоту (2,5 г, 12,1 ммоль), dppfPdCl_2 (дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия) (350 мг, 0,5 ммоль) и карбонат калия (2,76 г, 20 ммоль) суспендировали в дегазированном толуоле (20 мл), дегазированном изопропанол (10 мл) и дегазированной воде (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Водную фазу отбрасывали, органическую фазу концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии ($R_f=0,5$ в смеси 1:1 гексан/этилацетат) с получением 3-(хлордиформетил)-6-(4-трифторметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде бледно-оранжевого порошка.

$M+1=364$.

Возможная стадия 3. Получение 4-((дифтор(6-(4-трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил-2-фенил-5-(трифторметил)оксазола, соединение формулы I



В 5 мл пробирке для микроволнового реактора в атмосфере азота смешивали 3-(хлордиформетил)-6-(4-трифторметоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (100 мг, 0,275 ммоль), (2-фенил-5-(трифторметил)оксазол-4-ил)метанол (107 мг, 0,440 ммоль) и NaH (39 мг, 0,96 ммоль) в ДМФ (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили 1М HCl и концентрировали перед очисткой продукта, 4-((дифтор(6-(4-трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил-2-фенил-5-(трифторметил)оксазола (HCl), путем препаративной ВЭЖХ.

571,1 ($M+1$).

В. Получение соединений формулы I с различными R^1 и R^a .

Аналогично, согласно способу по примеру 22А, представленному выше, но с заменой (2-фенил-5-(трифторметил)оксазол-4-ил)метанола на другие спирты или 4-трифторметоксифенилбороновой кислоты на другие бороновые кислоты, получали следующие соединения формулы I:

3-[дифтор(метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

360,1 ($M+1$),

^1H ЯМР (ДМСО) δ 8,64 (s, 1H), 8,09 (dd, $J=9,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H),

^{19}F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -70,1 (s, 2F);

3-[дифтор(2-метоксиэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

404,1 ($M+1$),

^1H ЯМР (ДМСО) δ 8,69 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=9,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,56 (dd, $J=8,8, 0,8$ Гц, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,27 (s, 3H),

^{19}F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,6 (s, 2F);

3-{дифтор[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

430,1 ($M+1$),

^1H ЯМР (ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,35 (m, 4H), 1,27 (s, 3H),

^{19}F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -66,7 (s, 2F);

3-{дифтор[2-(морфолин-4-ил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

- 459,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 10,45 (br, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,67 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,10-3,80 (m, 8H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -69,0 (s, 2F);
 3-{дифтор[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 442,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,90 (s, 1H), 8,11 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,57 (s, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,9 (s, 2F);
 3-[(бензилокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 436,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,51 (s, 1H), 8,09 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,41 (m, 3H), 5,32 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -66,8 (s, 2F);
 3-[дифтор(пиридин-4-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 437,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,63 (m, 3H), 8,11 (m, 1H), 7,93 (dd, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 5,41 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,4 (s, 2F);
 2-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этанол,
 390,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,83 (s, 1H), 8,09 (dd, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,52 (dd, J=8,8, 1,0 Гц, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,75 (m, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -67,4 (s, 2F);
 1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)пропан-2-ол,
 404,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,85 (s, 1H), 8,09 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,53 (dd, J=9,2, 1,2 Гц, 2H), 5,14 (d, J=4,4, Гц, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 1,15 (d, J=6,0 Гц, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -67,4 (s, 2F);
 3-[дифтор(пиридин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 437,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,80 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,43 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,3 (s, 2F);
 3-{[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 468,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,19 (m, 2H), 1,01 (m, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,8 (s, 2F);
 3-(дифтор{[5-(2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 484,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,90 (s, 1H), 8,11 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 2,79 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,01 (sept, J=6,8 Гц, 1H), 0,84 (d, J=6,8 Гц, 6H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,8 (s, 2F);
 3-(дифтор{[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 470,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,24 (sept, J=6,8 Гц, 1H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 6H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,8 (s, 2F);
 3-[дифтор(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
 437,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,94 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,09 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,60 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 5,41 (s, 2H),

- ¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,4 (s, 2F);
4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил]][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолин,
487,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,92 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,87 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,88 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,6 (s, 2F);
3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
400,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,66 (s, 1H), 8,10 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,09 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,38 (m, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -66,7 (s, 2F);
3-{дифтор[(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
503,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (m, 5H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,51 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,7 (s, 2F);
3-[дифтор(пиридазин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
438,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 9,30 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,10 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (dd, J=9,2, 0,8 Гц, 2H), 5,65 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -67,6 (s, 2F);
3-{дифтор[(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
516,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,62 (s, 1H), 8,07 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,3 (s, 2F);
3-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
516,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,32 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -49,7 (s, 2F), -57,3 (s, 3F), -66,9 (s, 2F);
3-[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
455,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,64 (s, 1H), 8,08 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,6 (s, 2F);
3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
517,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,57 (s, 1H), 8,06 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,43 (s, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -67,4 (s, 2F);
3-{дифтор[1-(пиридин-2-ил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
451,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 5,85 (q, J=6,4 Гц, 1H), 1,68 (d, J=6,4 Гц, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -63,5 (d, J=155 Гц, 1F), -68,1 (d, J=155 Гц, 1F);
3-{[1-(4-хлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
484,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (dd, J=9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 5,80 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,67 (d, J=6,8 Гц, 3H),

- ¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -65,1 (d, J=155 Гц, 1F), -66,6 (d, J=155 Гц, 1F);
3-[дифтор(пиримидин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
438,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 9,43 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,2 Гц, 2H), 8,11 (dd, J=9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (t, J=5,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,7 (s, 2F);
3-{{(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
482,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,87 (s, 1H), 8,11 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,81 (quint., J=8,0 Гц, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,8 (s, 2F);
3-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]бензонитрил,
461,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,59 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,38 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,2 (s, 2F);
3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
385,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 9,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 4,10 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,40 (m, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -66,7 (s, 2F), -66,9 (s, 3F);
5-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолин,
487,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,90 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,48 (1H, 4H), 5,83 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,1 (s, 2F);
3-[1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этил]хинолин,
501,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 9,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,48 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,34 (dd, J=9,2, 1,0 Гц, 2H), 6,06 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,84 (d, J=6,8 Гц, 3H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -65,2 (d, J=157 Гц, 1F), -66,6 (d, J=157 Гц, 1F);
3-{{2-(2,6-диметилфенокси)этокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
494,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 (m, 3H), 4,55 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,10(s, 6H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,7 (s, 2F);
3-{{дифтор[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
502,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 5,31 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,0 (s, 2F);
3-[(дифтор{2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,
571,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09 (m, 4H), 7,88 (m, 4H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,33 (s, 2H),
¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,5 (s, 3F), -62,3 (s, 3F), -67,5 (s, 2F);
4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-2-метилхинолин,
501,1 (M+1),
¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J=9,6 Гц, 1H),

7,98 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,03 (s, 2H), 1,73 (s, 3H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,8 (s, 2F);

6-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хиноксалин,

488,1 (M+1),

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,98 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,0 (s, 2F);

3-[(бут-2-ин-1-илокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

398,1 (M+1),

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,94 (q, J=2,4 Гц, 2H), 1,79 (t, J=2,4 Гц, 3H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,6 (s, 2F);

3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

436,1 (M+1),

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,64 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,62 (m, 1H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,0 (m, 2F), 128,7 (m, 1F), 142,6 (m, 1F);

3-{дифтор[(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

460,1 (M+1),

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,40 (m, 7H), 5,26 (s, 2H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,5 (m, 2F);

3-{дифтор[(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

490,1 (M+1);

3-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

517,1 (M+1);

3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

503,1 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,78 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (m, 5H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,52 (s, 2H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -68,1 (s, 2F);

3-{дифтор[(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

503,1 (M+1);

3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

517,1 (M+1);

3-[[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил]метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

550,1 (M+1);

3-[(3,3-дифенилпропокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

540,1 (M+1);

3-(дифтор{3-(пиримидин-2-ил)бензил}окси)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

514,1 (M+1);

3-(дифтор{3-(пиридин-3-ил)бензил}окси)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

513,1 (M+1);

3-{дифтор[(1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

490,1 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,47 (d, J=8,4 Гц,

2H), 7,41 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,96 (s, 3H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,3 (s, 3F), -67,3 (s, 2F);

3-(дифтор{[2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

503,1 (M+1);

3-(дифтор{[2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

516,1 (M+1);

3-(дифтор{[2-фенил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)-фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

571,1 (M+1);

3-(дифтор{[6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин,

503,1 (M+1);

6-циклопропил-2'-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-3,4'-бипиридин,

554,1 (M+1);

3-[{[3-(4-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

521,1 (M+1);

3-(дифтор{[2-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин,

520,1 (M+1);

3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)-фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

506,1 (M+1);

3-([2-(2,6-дифторфенил)этокси](дифтор)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

486,1 (M+1);

3-{дифтор[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

504,1 (M+1);

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,87 (s, 1H), 8,11 (dd, J=9,6, 1,2 Гц, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,94 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H),

¹⁹F ЯМР (ДМСО) δ -57,2 (s, 3F), -68,6 (s, 2F);

3-[{[2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

553,1 (M+1);

3-(дифтор(3-(2-метоксифенилтио)-2-метилпропокси)метил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 540 (M⁺+1);

3-(дифтор(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этокси)метил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 564 (M⁺+1);

3-(((3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси)дифторметил)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

ЖХМС (EI: 70 эВ) 480 (M⁺+1).

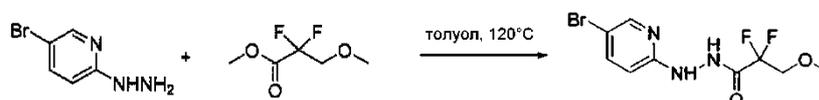
С. Получение соединений формулы I с различными R¹ и X¹.

Аналогично, согласно способу по примеру 22А, но с возможной заменой 4-трифторметоксифенилбороновой кислот на другие бороновые кислоты или пинаколиновые эфиры и/или замены (2-фенил-5-(трифторметил)оксазол-4-ил)метанола на другие спирты, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 23. Получение соединения формулы I.

А. Получение соединения формулы I, в котором R¹ представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W¹, W² и W³ представляют собой CH, X¹ представляет собой CCF₂Cl, а X² представляет собой N.

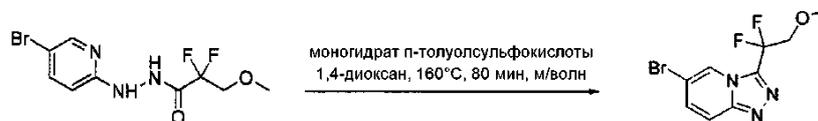
Стадия 1. Присоединение группы R^a и цепи для образования кольца



5-Бром-2-гидразинилпиридин (1,83 г, 9,73 ммоль) и метил 2,2-дифтор-3-метоксипропаноат (1,00 г,

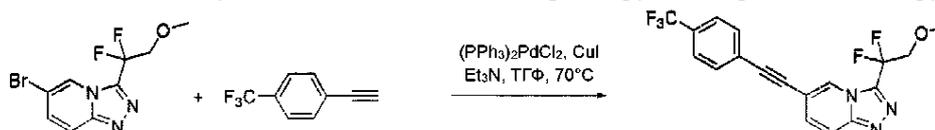
6,49 ммоль) кипятили с обратным холодильником в толуоле (35 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем хроматографии (EtOAc:гексан=1:4) с получением N'-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-метоксипропангидраза.

Стадия 2. Циклизация



N-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-метоксипропангидразид (0,25 г, 0,81 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфонокислоты (0,12 г, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) помещали в микроволновый реактор при 160°C на 80 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали последовательно водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя и очистка путем ВЭЖХ приводили к получению 6-бром-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

Возможная стадия 3. Получение алкениленовой линкерной группы и присоединение группы R¹



К перемешиваемому раствору 6-бром-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (46 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли каталитическое количество дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (11 мг) и йодид меди (I) (3 мг), затем 1-этинил-4-(трифторметил)бензол (41 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь продували N₂ и добавляли Et₃N (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и очищали путем препаративной ТСХ (EtOAc:гексан=2:3), затем ВЭЖХ с получением 3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(4-(трифторметил)фенил)этинил[4,3-а]пиридина.

МС m/z 382,0 (M+H),

¹H ЯМР (ацетон) δ 8,81 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,83 (dd, 4H), 7,65 (dd, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,52 (s, 3H).

В. Получение соединений формулы I с различными R¹ и R^a.

Аналогично, согласно способу по примеру 23А, представленному выше, но с заменой метил 2,2-дифтор-3-метоксипропаноата на другие предшественники или 1-этинил-4-(трифторметил)бензола на другие R¹ алкинильные соединения, получали следующие соединения формулы I:

3-(трифторметил)-6-{4-(трифторметил)фенил}этинил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 356,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 374,0 (M+H);

6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 416,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(4-фторфенокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 400,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 389,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 388 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 388,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 392,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 418,0 (M+H);

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(фенилэтинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС m/z 314,1 (M+H) и

2,2-дифтор-2-(6-{4-(трифторметил)фенил}этинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол,

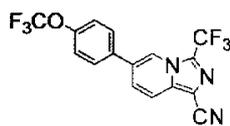
МС m/z 368,0 (M+H).

С. Получение соединений формулы I с различными R¹ и R^a.

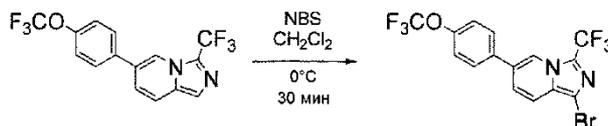
Аналогично, согласно способу по примеру 23А, представленному выше, но с заменой метил 2,2-дифтор-3-метоксипропаноата на другие предшественники или 1-этинил-4-(трифторметил)бензола на другие R¹ алкинильные соединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 24 (не является примером настоящего изобретения).

Получение соединения формулы I, где X² представляет собой C-R^b

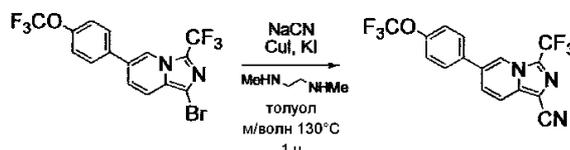


А. Получение соединения формулы I, в котором X² представляет собой C-R^b.
Стадия 1. Получение галидного промежуточного соединения



6-(4-(Трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин (1,2001 г, 3,466 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) в 250 мл круглодонной колбе. Раствор обрабатывали NBS (925,4 мг, 5,199 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в течение 30 мин. Затем растворитель удаляли на роторном испарителе с получением неочищенной смеси. Полученную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (SO₂=80 г, EtOAc/гексан=1:7, Rf=0,5) с получением 1-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Стадия 2. Присоединение фрагмента R^b.

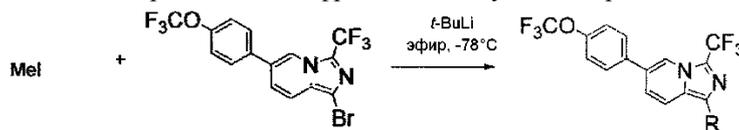


1-Бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин (50,0 мг, 0,118 ммоль), NaCN (7,0 мг, 0,142 ммоль, 1,2 экв.), CuI (2,2 мг, 0,0118 ммоль, 0,1 экв.) и KI (3,9 мг, 0,0236 ммоль, 0,2 экв.) последовательно помещали в 5 мл пробирку Samith. В пробирку добавляли раствор N,N'-диметилендиэтиламина (10,4 мг, 0,118 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл). Суспензию нагревали в микроволновом реакторе (Biotage, Personal Chemistry) при 130°C в течение 60 мин. Суспензию фильтровали через Celite (3 г) с EtOAc (70 мл). Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали путем препаративной ТСХ (SiO₂=1 пластина, EtOAc/гексан=1:7, Rf=0,1) с получением 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрила в виде бесцветных кристаллов.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 372 (M⁺+1),

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,40 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, d, J=9,6 Гц), 7,61 (2H, d, J=8,4 Гц), 7,93 (1H, d, J=9,6 Гц), 8,35 (1H, s).

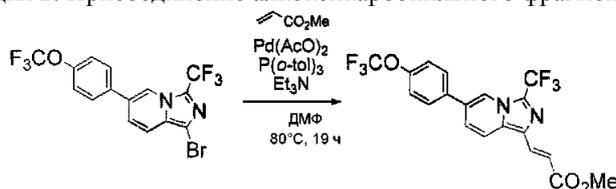
Альтернативная стадия 2. Присоединение фрагмента R^b путем литирования



1-Бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин (50,0 мг, 0,118 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (2 мл) в 50 мл круглодонной колбе в атмосфере азота. Раствор охлаждали до -78°C и обрабатывали t-BuLi (1,7M раствор в пентане, 0,15 мл, 0,255 ммоль, 2,2 экв.) в течение 5 мин. К смеси добавляли раствор MeI (65,8 мг, 0,464 ммоль, 4,0 экв.) в диэтиловом эфире (1 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. К смеси добавляли H₂O (30 мл), полученную смесь экстрагировали в EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали путем препаративной ТСХ (SiO₂=1 пластина, диэтиловый эфир/гексан=1:3, Rf=0,4) с получением 1-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридина в виде светло-желтых кристаллов.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 361 (M⁺+1)

Альтернативная стадия 2. Присоединение алкоксикарбонильного фрагмента R^b



1-Бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин (50,0 мг, 0,118 ммоль), Pd(AcO)₂ (2,6 мг, 0,0118 ммоль, 0,1 экв.) и P(o-tol)₃ (14,4 мг, 0,0472 ммоль, 0,4 экв.) помещали в

50 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В колбу последовательно добавляли ДМФ (1 мл), раствор Et_3N (30,0 мг, 0,295 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФ (1 мл) и раствор метилакрилата (50,8 мг, 0,59 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 19 ч. Затем растворитель удаляли из реакционной смеси с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии ($\text{SiO}_2=25$ г, EtOAc/гексан =от 1:7 до 1:3, $R_f=0,1$ для $\text{EtOAc/гексан}=1:7$) с получением (E)-метил 3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)акрилата в виде светло-желтых кристаллов.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 431 (M^++1).

Возможная стадия 3. Насыщение алкоксикарбонилалкенильного фрагмента R^b



(E)-метил 3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)акрилат (25,6 мг, 0,0595 ммоль) и 10% Pd/C (25,6 мг) помещали в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В колбу добавляли ТГФ (5 мл). Затем азот заменяли на водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 17 ч (конверсия 57%) Pd катализатор удаляли путем фильтрования через Celite (3 г). Реакцию возобновляли при помощи Pd/C (25,6 мг) в атмосфере водорода при 45°C . Через 4 ч (конверсия 100%) Pd катализатор удаляли аналогично. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии ($\text{SiO}_2=25$ г, EtOAc/гексан =от 1:7 до 1:3, $R_f=0,4$ для $\text{EtOAc/гексан}=1:3$) с получением 3-(6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)пропаноата в виде бесцветных кристаллов.

ЖХМС (EI: 70 эВ) 433 (M^++1).

В. Получение соединений формулы I с различными R^b .

Аналогично, согласно способу по примеру 24А, представленному выше, но с заменой MeI на другие электрофилы, получали следующее соединение формулы I:

(6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)метанол,

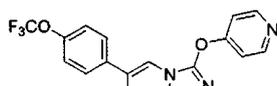
ЖХМС (EI: 70 эВ) 377 (M^++1).

С. Получение соединений формулы I с различными R^b .

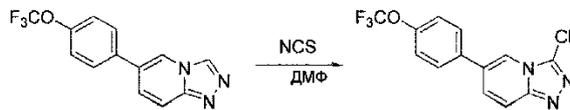
Аналогично, согласно способу по примеру 24А, представленному выше, но с заменой MeI на другие электрофилы или 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридина на другие R^b -незамещенные ядра, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 25. Получение соединения формулы I путем присоединения R^a к ядру.

А. Получение соединения формулы I, в котором R^1 представляет собой 4-трифторметоксифенил, Q представляет собой ковалентную связь, W^1 , W^2 и W^3 представляют собой CH, X^1 представляет собой O-(4-Рy), а X^2 и X^3 представляют собой N



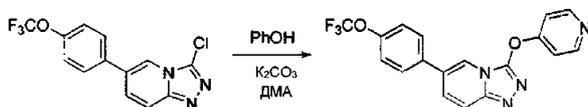
Стадия 1. Получение 3-хлор-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (1)



6-(4-(Трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (0,6 г) помещали в 50 мл круглодонную колбу и растворяли в 10 мл ДМФ. NCS добавляли (0,43 г), реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали трижды водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением оранжевого твердого вещества, содержащего 3-хлор-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин и следовые количества сукцинимид (<5 мас.%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,11 (t, 1H); 7,62 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H).

Стадия 2. Получение 3-(пиридин-4-илокси)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина путем реакции $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$.



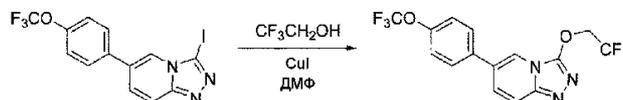
В 15 мл круглодонной колбе 3-хлор-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (100 мг), 4-гидроксипиридин (60 мг) и карбонат калия (88 мг) суспендировали в ДМА (3 мл). Реакцион-

ную смесь перемешивали при 150°C в течение 6 ч, остаток подвергали градиентной хроматографии (MeOH/дихлорметан) с получением 3-(пиридин-4-илокси)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде янтарной маслянистой жидкости (28 мг, 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 5H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,59 (d, J=7,2 Гц, 2H).

МС (ES⁺, m/z) 373,0 (основной пик, M+H⁺); 767,1 (2M+Na⁺).

Альтернативная стадия 2. Получение 3-(пиридин-4-илокси)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина путем сочетания Ульмана



В 15 мл круглодонной колбе NaH (60 мас.%, 40 мг) добавляли к раствору трифторэтанола (0,072 мл) в ДМФ (3 мл). Через 10 мин добавляли 3-йод-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, полученный согласно способу, описанному на стадии 1 (100 мг), и CuI (48 мг). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч, концентрировали, остаток подвергали градиентной хроматографии (этилацетат/гексан). Полученную смесь подвергали гидрогенолизу (циклогексен/Pd на углеродной подложке, 10% в EtOAc) и повторно подвергали хроматографии с применением сначала 3% MeOH в дихлорметане, затем смеси 1:1 EtOAc/гексан с получением 3-(пиридин-4-илокси)-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина в виде янтарной маслянистой жидкости (3,4 мг, 3,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,39 (d, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃): δ -58,39 (s, 1F), -74,48 (t, 1F).

МС (ES⁺, m/z) 378,0 (основной пик, M+H⁺); 777,1 (2M+Na⁺).

В. Получение соединений формулы I с различными R¹, X¹ и X².

Аналогично, согласно способу проведения реакции S_NA_r или реакции Ульмана по примеру 25А, представленному выше, но с возможной заменой 4-гидроксипиридина на другие O-, N- или S-нуклеофилы и/или с заменой N-хлорсукцинимид на N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид и с применением соответствующего 3-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина или 3-йод-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, получали следующие соединения формулы I:

3-(фенилсульфанил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС (ESI⁺) 388,0 (основной пик, M+H⁺); 797,1 (2M+Na⁺);

N,N-диметил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин,

МС (ESI⁺) 323,0 (основной пик, M+H⁺); 667,1 (2M+Na⁺);

3-фенокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС (ESI⁺) 365,0 (основной пик, M+H⁺); 751,1 (2M+Na⁺);

6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-[3-(трифторметил)фенокси][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС (ESI⁺) 440,0 (основной пик, M+H⁺);

3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

МС (ESI⁺) 399,2 (основной пик, M+H⁺) и

3-(2-метилфенокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин,

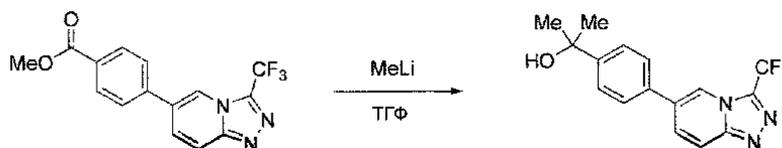
МС (ESI⁺) 386,1 (основной пик, M+H⁺); 793,1 (2M+Na⁺).

С. Получение соединений формулы I с различными R¹, X¹ и X².

Аналогично, согласно способу проведения реакции S_NA_r или реакции Ульмана по примеру 25А, представленному выше, но с возможной заменой 4-гидроксипиридина на другие O-, N- или S-нуклеофилы и/или с заменой N-хлорсукцинимид на N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид и с применением соответствующего 3-бром-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина или 3-йод-6-(4-(трифторметокси)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 26. Получение соединения формулы I - модификация сложноэфирной метильной группы R¹.

А. Получение соединения формулы I



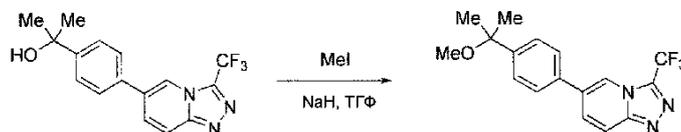
Метил 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензоат (33 мг) растворяли в ТГФ (1 мл) и охлаждали до -78°C. Метиллитий (1,6М в диэтиловом эфире) добавляли в виде одной порции. Гасили 1 мл воды, к которой добавляли 2 капли 1Н HCl. Экстрагировали в EtOAc и очищали путем хроматографии с применением смеси 1:1 гексан/этилацетат в качестве элюента. Выделяли 11 мг 2-(4-(3-

(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)пропан-2-ола(33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=10,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

МС (ES+, m/z) 322,1 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 665,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

Возможная вторичная модификация гидроксигруппы

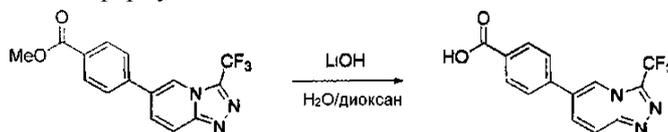


В 10 мл конической колбе, оборудованной вкладышем магнитной мешалки, 2-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)пропан-2-ол (28 мг) растворяли в сухом ТГФ (1 мл) и добавляли NaH (60% суспензия в минеральном масле, 20 экв.) и MeI (50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Экстрагировали в воде и EtOAc, органический слой сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали путем хроматографии (3% MeOH в метилхлориде). Выделяли целевой 6-(4-(2-метоксипропан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (br s, 4H), 3,09 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

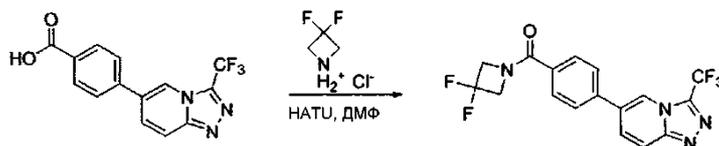
МС (ES+, m/z) 336,1 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 358,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 693,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

В. Получение соединения формулы I



Стадия 1.

Метил 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензоат (12 мг) растворяли в диоксане (1,5 мл). Гидроксид лития (1М в воде, 0,5 мл) добавляли в виде одной порции. Через 24 ч гасили 1Н HCl. Экстрагировали в дихлорметане, сушили MgSO_4 и концентрировали. Выделяли 11 мг 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензойной кислоты (~100%).



Стадия 2.

4-(3-(Трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензойную кислоту (52 мг) растворяли в DMF (2 мл). Последовательно добавляли гидрохлорид 3,3-дифторазетидина (26 мг), диизопропилэтиламин (35 мкл) и HATU (93 мг). Через 24 ч дополнительно добавляли диизопропилэтиламин (105 мкл) и HATU (279 мг). Когда реакция, по существу, завершилась, гасили смесь этилацетат/вода, промывали 0,1Н HCl и концентрированным NaHCO_3 . Очищали на пластине для препаративной ТСХ с применением 5% смеси MeOH/дихлорметан. Выделяли 37 мг (3,3-дифторазетидин-1-ил)(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)метанона (57%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J=9,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,57 (t, $J=11,8$ Гц).

^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3): δ -63 (s, 3F), -100 (quintet, 2F).

МС (ES+, m/z) 383,2 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$).

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 .

Аналогично, согласно способу, представленному выше, но с возможной заменой гидрохлорида 3,3-дифторазетидина на гидрохлорид 4,4-дифторпиримидина, получали следующее соединение формулы I:

(4,4-дифторпиперидин-1-ил)(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)метанон,

^{19}F ЯМР: -63,49 (s, 3F); -98,47 (m, 2F).

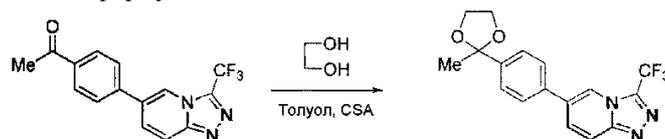
Д. Получение соединений формулы I с различными R^1 , X^1 и X^2 .

Аналогично, согласно способам по примерам 26А и В, представленным выше, но с возможной заменой метил 4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)бензоата на другие бензоаты или метиллития, гидроксида лития на другие соединения или на гидрохлорид 4,4-дифторпиримидин, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 27

Получение соединения формулы I. Модификация R^1 сложноэфирной метилэтановой группы.

А. Получение соединения формулы I

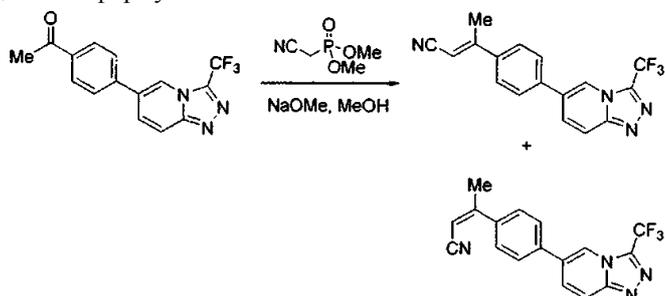


В 50 мл круглодонной колбе, оборудованной магнитной мешалкой, 1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанон (50 мг) растворяли в сухом толуоле (1 мл), добавляли этиленгликоль (0,1 мл) и камфорсульфокислоту (несколько кристаллов). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре кипения. Экстрагировали в концентрированном NaHCO_3 и EtOAc , органический слой сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали путем хроматографии (1:1 гексан/ EtOAc). Выделяли целевой 6-(4-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,83 (t, 2H).

МС (ES^+ , m/z) 350,0 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 721,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

В. Получение соединения формулы I



В 50 мл круглодонной колбе, оборудованной вкладышем магнитной мешалки, этил цианометил-фосфонат (73 мг) смешивали с NaOMe (0,1 мл, 25% влажный в MeOH) в 4 мл MeOH и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. К этой смеси добавляли 1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанон (104 мг) в виде раствора в MeOH (1 мл) и сухом ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре кипения. Экстрагировали в воде и дихлорметане, органический слой сушили над MgSO_4 , концентрировали и смеси разделяли путем обращенно-фазовой хроматографии (C_{18}), ACN /вода).

(Z)-3-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)бут-2-еннитрил выделяли с ~100% чистотой.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64 (s, 4H), 5,72 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

МС (ES^+ , m/z) 329,0 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 351,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 679,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

(E)-3-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)бут-2-еннитрил выделяли в виде 5:1 смеси с (Z)-3-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)бут-2-еннитрилом.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,49 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

МС (ES^+ , m/z) 329,0 (основной пик, $\text{M}+\text{H}^+$); 351,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); 679,1 ($2\text{M}+\text{Na}^+$).

С. Получение соединений формулы I с различными R^1 , X^1 и X^2 .

Аналогично, согласно способам по примерам 26А или В, представленным выше, но с возможной заменой 1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанона на другие этаноны или этиленгликоля или этил цианометилфосфоната другие соединения, можно получать другие соединения формулы I.

Пример 28.

Получали твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Представленные выше ингредиенты смешивали и помещали в твердые желатиновые капсулы.

Пример 29.

Таблетку, содержащую соединения формулы I, получали с применением приведенных ниже ингре-

диентов:

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество</u> <u>(мг/таблетка)</u>
Активный ингредиент	25,0
Целлюлоза, микрокристаллическая	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Соединения смешивали и прессовали с образованием таблеток.

Пример 30.

Получали состав для ингаляции сухого порошка, содержащий следующие компоненты:

<u>Ингредиент</u>	<u>Масс.%</u>
Активный ингредиент	5
Лактоза	95

Активный ингредиент смешивали с лактозой, и смесь добавляли в приспособление для ингаляции сухого порошка.

Пример 31

Таблетки, содержащие 30 мг активного ингредиента, получали как показано ниже:

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество</u> <u>(мг/таблетка)</u>
Активный ингредиент	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0 мг
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в стерильной воде)	4,0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	<u>1,0 мг</u>
Всего	120 мг

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускали через сито 20 меш (стандарт США) и тщательно смешивали. Раствор поливинилпирролидона смешивали с полученными порошками, а затем пропускали через сито 16 меш (стандарт США). Полученные таким образом гранулы сушили при 50-60°C и пропускали через сито 16 меш (стандарт США). Карбоксиметилкрахмал натрия, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито 30 меш (стандарт США), затем добавляли к гранулам, которые после смешения прессовали в таблеточном устройстве с получением таблеток с массой 120 мг.

Пример 32.

Суппозитории, содержащие 25 мг активного ингредиента, получали как показано ниже:

<u>Ингредиент</u>	<u>(мг/таблетка)</u>
Активный ингредиент	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот, до	2000 мг

Активный ингредиент пропускали через сито 60 меш (стандарт США) и суспендировали в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с применением минимального необходимого количества тепла. Смесь затем выливали в форму для суппозитория с номинальной емкостью 2,0 г и оставляли охлаждаться.

Пример 33.

Суспензии, содержащие 50 мг активного ингредиента на 5,0 мл дозу, получали, как показано ниже:

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество</u>
Активный ингредиент	50,0 мг

Ксантановая камедь	4,0 мг
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (11%)	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Ароматизатор и Краситель	q.v.
Очищенная вода, до	5,0 мл

Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивали, пропускали через сито 10 меш (стандарт США), а затем смешивали с ранее полученным раствором микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия в воде. Бензоат натрия, ароматизатор и краситель разбавляли в некотором количестве воды и добавляли при перемешивании. Затем добавляли достаточное количество воды с получением необходимого объема.

Пример 34.

Состав для подкожного введения можно получать, как показано ниже:

<u>Ингредиент</u>	<u>Количество</u>
Активный ингредиент	5,0 мг
Кукурузное масло	1,0 мл

Пример 35.

Получали инъеклируемый состав, содержащий следующую композицию:

<u>Ингредиенты</u>	<u>Количество</u>
Активный ингредиент	2,0 мг/мл
Маннит, USP (Фармакопея США)	50 мг/мл
Глюконовая кислота, USP	q.s. (pH 5-6)
Вода (дистиллированная, стерильная)	q.s., до 1,0 мл
Газообразный азот, NF	q.s.

Получали состав для местного введения, содержащий следующую композицию:

<u>Ингредиент</u>	<u>граммы</u>
Активный ингредиент	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Минеральное масло	5,0
Петролатум	0,10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	q.s., до 100

Все представленные выше ингредиенты, за исключением воды, смешивали и нагревали до 60°C при перемешивании. Затем добавляли остаточное количество воды при 60°C при интенсивном перемешивании для перевода в эмульсию ингредиентов, а затем добавляли воду, q.s., 100 г.

Пример 37.

Композиция для замедленного высвобождения

<u>Ингредиент</u>	<u>Диапазон</u>
<u>масс. %</u>	
Активный ингредиент	50-95
Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	1-35
Сополимер метакриловой кислоты	1-35
Гидроксид натрия	0,1-1,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5-5,0
Стеарат магния	0,5-5,0

Составы для замедленного высвобождения согласно настоящему изобретению получали, как показано далее: соединение и pH-зависимое связующее вещество и любые возможные наполнители тщательно смешивали (путем сухого смешения). Смесь, полученную путем сухого смешения, затем гранулировали в присутствии водного раствора сильного основания, который распыляли в перемешанный порошок. Гранулят сушили, просеивали, смешивали с дополнительными смазками (такими как тальк или сте-

арат магния) и прессовали в таблетки. Предпочтительными водными растворами сильных оснований являются растворы гидроксидов щелочных металлов, такие как гидроксиды натрия или калия, предпочтительно гидроксид натрия, в воде (возможно содержащие до 25% смешиваемых с водой растворителей, таких как низшие спирты).

Полученные таблетки могут быть покрыты оболочкой дополнительного пленкообразующего агента для разделения частиц, для маскировки вкуса и для упрощения глотания. Пленкообразующий агент, как правило, присутствует в количестве от 2 до 4 мас.% таблетки. Подходящие пленкообразующие агенты хорошо известны в данной области и включают гидроксипропилметилцеллюлозу, катионные метакрилатные сополимеры (диметиламиноэтилметакрилат/метил-бутилметакрилатные сополимеры -Eudagrit® E - Rohm. Pharma) и т. д. Эти пленкообразующие агенты могут содержать красители, пластификаторы и другие вспомогательные ингредиенты.

Прессованные таблетки предпочтительно имеют твердость, достаточную для выдерживания давления 8 Кр. Размер таблеток зависит, главным образом, от количества соединения, присутствующего в таблетке. Таблетки содержат от 300 до 1100 мг соединения в виде свободного основания. Предпочтительно таблетки содержат соединение в виде свободного основания в диапазоне 400-600 мг, 650-850 мг и 900-1100 мг.

Для воздействия на скорость растворения время, в течение которого соединение, содержащее порошок, смешивают "мокрым" способом, контролируют. Предпочтительно общее время смешения порошка, т. е., время, в течение которого порошок выдерживают в растворе гидроксида натрия, находится в диапазоне от 1 до 10 мин, предпочтительно от 2 до 5 мин. После грануляции частицы удаляют из гранулятора и помещают в сушилку кипящего слоя примерно при 60°C.

Пример 38.

Исследования активности проводили согласно примерам, представленным далее, при помощи способов, описанных в настоящей заявке, а также хорошо известных в данной области.

Скрининговые исследования тока натрия.

Исследования позднего тока натрия (поздний (Late) INa) и пикового натриевого тока (пиковый (Peak) INa) проводили на автоматизированной электрофизиологической платформе, PatchXpress 7000A (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA), в которой используется способ пэтч-клемпа всей клетки для измерения токов, проходящих через клеточную мембрану до 16 клеток одновременно. В исследовании использовали клеточную линию НЕК293 (зародышевой почки человека), гетерологически экспрессирующую человеческий сердечный натриевый канал дикого типа, hNa_v1.5, приобретенную в Millipore (Billerica, MA). Совместно с альфа-субъединицами канала Na бета-субъединицы не экспрессировали. Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи 400 мкг/мл генетицина в культуральной среде. Клетки, выделенные для использования в PatchXpress, инкубировали в течение 5 мин в Versene 1X, а затем в течение 2 мин в смеси 0,0125% трипсин-ЭДТА (оба раза при 37°C) для того, чтобы 80-90 клеток были разделенными, а не являлись частью клеточного кластера. Эксперименты проводили при 24-27°C.

Для исследований позднего INa и пикового INa серийную компенсацию сопротивления устанавливали на 50%, а компенсация для целой клетки проводилась автоматически. Токи фильтровали при низких частотах при 10 кГц и преобразовывали в цифровую форму при 31,25 кГц. Токи через открытые натриевые каналы автоматически записывали и помещали в базу данных DataXpress2 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA). Анализ проводили при помощи аналитического программного обеспечения DataXpress2, данные обобщали в Excel.

Маточные растворы соединений получали традиционно в стеклянных пробирках в концентрации 10 мМ в диметилсульфоксиде (ДМСО). В некоторых случаях, если соединения были нерастворимы в ДМСО, их получали в 100%-ном этаноле. Маточные растворы обрабатывали ультразвуком при необходимости. Внеклеточный раствор для скрининга позднего INa состоял из: 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 0,75 мМ MgCl₂ и 5 мМ HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи NaOH. Внеклеточный раствор для скрининга пикового INa состоял из: 20 мМ NaCl, 120 мМ N-метил-D-глюкамина, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 0,75 мМ MgCl₂ и 5 мМ HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи HCl. Внутриклеточный раствор, используемый для перфузии внутрь клеток, для исследований позднего INa и пикового INa содержал: 120 мМ CsF, 20 мМ CsCl, 5 мМ ЭГТА, 5 мМ HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи CsOH. Соединения разбавляли во внеклеточном растворе до 10 мкМ в стеклянных пробирках, затем переносили планшеты со стеклянными лунками перед автоматическим добавлением к клеткам. Внеклеточный раствор Na, используемый в конце каждого эксперимента исследований позднего INa и пикового INa для измерения базовой линии, содержал 140 мМ N-метил-D-глюкамина, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 0,75 мМ MgCl₂ и 5 мМ HEPES, pH доводили до 7,4 при помощи HCl.

Скрининговое исследование позднего I_a.

Для исследования позднего INa натриевые каналы активировали каждые 10 с (0,1 Гц) путем деполаризации клеточной мембраны до -20 мВ в течение 250 мс при исходном потенциале -120 мВ. В ответ на скачок напряжения -20 мВ типичные токи натрия Na_v1.5 быстро активируются в виде пикового отри-

цательного тока, а затем деактивируются практически полностью в течение 3-4 мс.

Все соединения исследовали для определения их активности блокирования позднего тока натрия. Поздний ток INa вырабатывали путем добавления 10 мкМ тефлутрина (пиретроид) к внешнечеточному раствору при снятии токов Na. В некоторых экспериментах 50 нМ АТХ II (токсин морских анемонов), другой активатор позднего INa использовали для выработки позднего компонента тока. Оба активатора вырабатывают поздние компоненты, которые являются достаточными для того, чтобы блокировку позднего компонента соединениями можно было измерить. Для скрининга поздний INa определяли как среднее значение токов в диапазоне от 225 до 250 мс после скачка до -20 мВ для активации каналов Na. После определения конфигурации для снятия показаний целой клетки активаторы позднего INa добавляли в каждую лунку 4 раза в течение 16-17 мин, таким образом, поздний компонент тока Na достигал стабильного значения. Соединения затем добавляли (как правило, в концентрации 10 мкМ) в присутствии активатора позднего INa трижды в течение 7 или 8 мин. Измерения проводили, как правило, после окончания третьего добавления соединения. Измерения проводили после окончания третьего добавления соединения, значения соотносили с уровнем тока после полного удаления Na⁺ из внеклеточного раствора и после двух добавлений 0Na-ECF. Результаты представлены в виде блокировки в процентах позднего INa.

Скрининговое исследование пикового INa.

Также исследовали действие соединений в некоторых других исследованиях, включая действие на пиковый INa. После скрининга соединений по воздействию на поздний INa, исследовали действие выбранных соединений в некоторых других исследованиях, включая их действие на пиковый INa. Одной из задач этого исследования являлось предотвращение значительной блокировки пикового INa. Так как пиковый INa в наших клетках может быть очень большим, что приводит к помехам при снятии показаний, концентрацию Na⁺ в растворе снижали до 20 мМ и добавляли непроницаемый катион для компенсации удаленных ионов Na⁺ для поддержания осмотической концентрации и ионной силы раствора (см. подробное описание растворов выше). Все измерения соотносили с уровнем тока после полного удаления Na⁺ из внутриклеточного раствора после двух добавлений 0Na-ECF.

В некоторых случаях измеряли действие соединения на пиковый INa при помощи данных исследования позднего INa. Но часто пиковые токи являлись слишком большими, чтобы это измерение стало возможным, поэтому было необходимо проведение отдельного исследования для оценки действия соединений на пиковый INa. Для исходного исследования пикового INa каналы активировали каждые 10 с путем деполяризации клеточной мембраны до -20 мВ в течение 250 мс при исходном потенциале -120 мВ. После определения конфигурации для снятия показаний записанные токи оставляли для стабилизации на 6-7 мин. Соединение добавляли в концентрации 10 мкМ три раза в течение 8-9 мин. Анализ пикового INa, как правило, требует поправки на снижение количества ионов Na⁺ перед определением блокировки (в %) пикового тока исследуемыми соединениями.

Было разработано новое скрининговое исследование пикового INa для обеспечения определения действия соединений на пиковый INa при низких и высоких частотах стимуляции. Задачей являлось определение соединений, которые имеют высокую селективность для блокировки INa, но не блокируют пиковый INa. Стимуляцию с низкой частотой (0,1 Гц) использовали для определения действия соединения в том случае, если канал находится большую часть времени в состоянии покоя (в закрытом состоянии), что дает информацию о тонической блокировке (ТВ). Стимуляцию с высокой частотой (3 Гц) использовали для измерения блокировки канала в том случае, если он большую часть времени находится в активированном и деактивированном состоянии, что позволяет измерить блокировку каналов, находящихся в активном состоянии (UDB). Исходный потенциал, составляющий ~100 мВ и стимуляцию с частотой 3 Гц, выбирали таким образом, чтобы контрольные соединения обладали небольшим, но детектируемым действием в экспериментальных условиях и, тем самым, обеспечивали возможность прямого сравнения новых соединений с контрольными.

В новом исследовании пикового INa каналы Na⁺ активировали путем деполяризации клеточной мембраны до 0 мВ в течение 20 мс при исходном потенциале -100 мВ. После определения конфигурации для снятия показаний каналы открывали путем стимуляции с низкой частотой (0,1 Гц) в течение 7 мин, таким образом можно отслеживать снятие сигнала и определять степень стабилизации сигнала. После периода стабилизации частоту стимуляции увеличивали до 3 Гц на 2 мин, а затем возвращали до 0,1 Гц. Так как стимуляция с частотой 3 Гц вызывает небольшое снижение пикового тока даже в отсутствие соединения, применяли этот внутренний контроль для каждой клетки, когда соединение отсутствует, для поправки результатов, полученных при стимуляции с частотой 3 Гц, когда соединение присутствует. После стимуляции с частотой 3 Гц в контролируемых условиях клетки оставляли восстанавливаться в течение 200 с перед добавлением соединения. Соединение (10 мкМ) добавляли трижды через 60-секундные интервалы, стимулируя открытие каналов с частотой 0,1 Гц для исследования прогрессирования блокировки. После 3-го добавления соединения следовал 320-секундный период ожидания для установления равновесия, затем начинали вторую стимуляцию с частотой 3 Гц. ТВ измеряли перед второй стимуляцией с частотой 3 Гц. ТВ и UDB анализировали с учетом поправки на снижение концентрации ионов Na⁺ в случае пикового INa, а UDB рассчитывали путем компенсации небольшого зависящего от активации каналов действия стимуляции на пиковый INa в отсутствие соединения.

Скрининговое исследование hERG.

Проводили скрининг соединений для исследования их активности в отношении блокирования калиевого канала hERG. Канал hERG гетерологически экспрессируется в клеточной линии CHO (яичники китайских хомячков). Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи 500 мкг/мл G418 в культуральной среде. Клетки отбирали для исследования на автоматизированной платформе для пэтч-клампа PatchXpress с применением Accumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, CA) для выделения отдельных клеток.

Для снятия электрофизиологических показаний использовали следующие растворы. Внешний раствор содержал: 2 мМ CaCl₂, 2 мМ MgCl₂, 4 мМ KCl, 150 мМ NaCl, 10 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES (pH 7,4 с применением 1M NaOH, осмотическая концентрация). Внутренний раствор содержал: 140 мМ KCl, 10 мМ MgCl₂, 6 мМ ЭГТА, 5 мМ HEPES, 5 мМ АТФ (pH доводили до 7,25 при помощи KOH).

Каналы hERG активировали при помощи скачка напряжения до +20 мВ при исходном потенциале -80 мВ. В течение 5-секундного скачка до +20 мВ каналы активировались, а затем преимущественно деактивировались, таким образом, токи были относительно небольшими. При возвращении до -50 мВ с +20 мВ токи hERG на небольшой период времени значительно возрастали в связи с быстрой деактивацией, затем каналы закрывались. Первый скачок до -50 мВ в течение 30 мс использовали в качестве базовой линии для измерения величины пика при скачке напряжения до -50 мВ после активации канала. Пиковый ток при -50 мВ измеряли в контрольных условиях и после добавления соединения.

Все соединения получали в виде 10 мМ маточных растворов в ДМСО в стеклянных пробирках. Маточные растворы смешивали путем интенсивного перемешивания на вортексе и обработки ультразвуком в течение примерно 2 мин при комнатной температуре. Для исследования соединения разбавляли в стеклянных пробирках с проведением стадии промежуточного разбавления в чистом ДМСО, а затем дополнительного разбавления до рабочих концентраций во внешнем растворе. Разбавления проводили не ранее чем за 20 мин перед применением.

После определения конфигурации целой клетки клетки исследовали в течение 90 с для определения стабильности и промывали внешним раствором в течение 66 с. Затем схему изменения напряжения, представленную выше, применяли к клеткам каждые 12 с на протяжении всего исследования. Только клетки со стабильными снимаемыми характеристиками, удовлетворяющие конкретным параметрам жизнедеятельности, оставляли для проведения добавления соединения.

Внешний раствор, содержащий 0,1% ДМСО (носитель), добавляли в клетки сначала для определения контрольной амплитуды пикового тока. После стабилизации тока в течение 3-5 мин добавляли 1 и 10 мкМ исследуемых соединений. Соединение в каждой концентрации добавляли 4 раза, клетки выдерживали в исследуемом растворе до достижения стабильного действия соединения или в течение 12 мин как максимум. После добавления исследуемого соединения добавляли положительный контроль (1 мкМ цизаприд), достоверными считали эксперименты с >95% блокировкой тока. Промывку в ячейке с внешним раствором проводили до достижения устойчивого восстановления тока. Данные анализировали при помощи DataXpress, Clampfit (Molecular Devices, Inc., Sunnyvale) и Origin 7 (Originlab Corp.).

Исследование активности кальциевых каналов L-типа в планшетах.

Клеточная культура.

Клетки IMR-32 (нейробластома человека) получали в The American Type Culture Collection. Клетки выдерживали в MEM, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 100 IU/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 1% пирувата натрия, 1% бикарбоната натрия и 1% заменимых аминокислот. Клетки культивировали при 37°C во влажном инкубаторе с 5% CO₂/95% воздух. Культуральную среду меняли каждые два дня, клетки повторно культивировали после достижения 70-80% конfluenceности.

Исследование.

Клетки IMR-32 помещали в 96-луночные планшеты для исследования Microtest (BD FALCON™) в количестве 200000 клеток/лунку в 200 мкл культуральной среды на ночь. Культуральную среду удаляли и заменяли на 120 мкл красителя Ca-4 (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA) в HBSS (1x сбалансированного солевого раствора Хэнк и 20 мМ HEPES, pH 7,4), содержащего 2 мМ пробенцида. Клетки затем инкубировали в течение 1 ч при 37°C в инкубаторе. Исследуемые соединения разбавляли до концентрации 5-50 мкМ в HBSS, 40 мкл добавляли к клеткам перед началом исследования. Активности кальциевых каналов L-типа (Max - Min) измеряли после добавления 40 мкл 1 мкМ (-)Bay K 8644 и 50 мМ KCl (конечная концентрация) при помощи FlexStation (Molecular Devices) непосредственно после добавления исследуемых соединений. Затем рассчитывали ингибирование активности кальциевых каналов L-типа соединениями.

Было показано, что исследуемые соединения, являлись эффективными в рамках описываемых способов исследования в концентрациях 1 и 10 мкМ в исследованиях позднего INa и пикового INa, в концентрациях 1 и 10 мкМ в исследованиях hERG и кальциевых каналов L-типа. Результаты исследований подтверждают, что исследуемые соединения имеют активность в качестве модуляторов позднего тока

натрия, например, за счет ингибирования (или снижения) позднего тока натрия.

Соединения исследовали при помощи описанных способов исследования. Данные получали путем исследования перечисленных соединений в концентрациях 1 и 10 мкМ в исследовании позднего INa и в концентрациях 1 и 10 мкМ в исследованиях hERG и кальциевых каналов L-типа. В таблице ниже представлены данные для соединений, которые ингибируют поздний INa по меньшей мере на 10% в концентрации 10 мкМ.

Таблица 1
Результаты исследования позднего INa

№ примера	Название	Поздний INa 1мкМ	Поздний INa 10мкМ
BHN-1	7-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	49	67,5
BHN-2	6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		52,9
BHN-3	3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	60	76,8
BHN-4	6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		53,5
BHN-5	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	50,3	81,3
BHN-6	6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		54
BHN-7	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин		55,4
BHN-8	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	36	78,8
BHN-9	6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	29,6	75,7
BHN-10	6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		51,2
BHN-11	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин		44,7
BHN-12	3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	39,6	79,7
BHN-13	3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	44,8	87,1
BHN-14	6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		28,3
BHN-15	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин		52,5
BHN-16	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин		54,3
BHN-17	7-метил-6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		25,3
BHN-18	3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин		54,6
BHN-19	{6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}уксусная кислота		35,4
BHN-20	3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	46,6	72,9
BHN-21	3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	65,1861	86,5
BHN-22	6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин		58,9946
BHN-23	3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин	53,5406	74,6757
BHN-24	6-(4-трет-бутилфенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	67,723	89,4833
BHN-25	6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин		38,9637
BHN-26	6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	64,4143	75,3492
BHN-27	3-(триметилсилил)фенил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	71,9653	84,8865
BHN-28	6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	46,1443	78,3068
BHN-29	6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	20,888	62,8222
BHN-30	6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	24,5771	77,2627
BHN-31	6-(4-феноксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	57,5195	82,5547
BHN-32	6-(4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	63,4332	83,3609
BHN-33	6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(пропан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	59,2146	75,9223
BHN-34	1-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин		33,3917
BHN-35	3-трет-бутил-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин		68,5617
BHN-36	3-трет-бутил-6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин		64,5106
BHN-37	6-[4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	41,7903	59,7614
BHN-38	3-этил-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	54,508	79,348
BHN-39	3-циклопропил-6-(4-феноксифенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	44,4142	74,2699

BHN-40	4-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		38,2354
BHN-41	4-[6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		59,1461
BHN-42	4-[6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		43,8433
BHN-43	3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин		25,2135
BHN-44	4-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		15,0257
BHN-45	3-[6-(4-метоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		36,2623
BHN-46	метил 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]бензоат		53,9313
BHN-47	3-[4-(метилсульфонил)фенил]-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин		50,7485
BHN-48	2-[4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]фенил]пропан-2-ол		18,8946
BHN-49	3-[6-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		
BHN-50	6-(4-феноксифенил)-3-[4-(2H-тетразол-5-ил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин		31,0469
BHN-51	3-[6-(4-фторфенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]бензонитрил		40,5409
BHN-52	3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин		44,8746
BHN-53	4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]бензонитрил		25,1019
BHN-54	6-[2-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		
BHN-55	3,6-бис[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	89,1394	90,7299
BHN-56	3-(пропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		48,512
BHN-57	6-(бифенил-4-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	45,8426	39,4525
BHN-58	метил (2E)-3-[6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил]проп-2-еноат		27,6455
BHN-59	6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		39,8471
BHN-60	2-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]пропан-2-ол		48,5826
BHN-61	6-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		23,4548
BHN-62	метил 6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-карбоксилат		
BHN-63	N-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-карбоксамид		
BHN-64	6-[4-(4-фторфенокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	38,1971	69,6326
BHN-65	6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	55,5803	85,7214
BHN-66	2-метил-2-[4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил]фенил]пропанитрил	33,1801	70,6838
BHN-67	6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	71,8028	80,6821
BHN-68	6-[4-(пропан-2-илсульфонил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		21,9692
BHN-69	3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин		32,102
BHN-70	3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-амин		40,385
BHN-71	6-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		20,5184
BHN-72	6-[3-(морфолин-4-илметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		26,735
BHN-73	4-[6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил]бензолсульфонамид		17,4588
BHN-74	3-(1,1-дифтор-2-метоксизтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин	46,9061	67,0321
BHN-75	N-(4-[6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил]фенил)метансульфонамид		30,0736
BHN-76	N-{3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-8-ил}ацетамид		31,8678
BHN-77	6-(4-этоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин		56,8121
BHN-78	6-(4-трет-бутоксифенил)-3-		49,8074

	(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		
BHN-79	4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензамид		19,2748
BHN-80	диэтил 3,3'-(1,2,4)триазоло[4,3-а]пиридин-3,6-диллибензоат		58,9887
BHN-81	6-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4-(трифторметокси)фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		30,3438
BHN-82	3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		38,8602
BHN-83	N,N-диметил-1-{2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}метанамин		29,7759
BHN-84	2-{2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензил}аминоэтанол		
BHN-85	N-{3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}пропанамид		20,5208
BHN-86	этил 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоат	82,7225	86,8539
BHN-87	этил 3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоат	38,949	72,2054
BHN-88	6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		35,9522
BHN-89	6-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		20,4645
BHN-90	6-(4-циклопропилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	63,3768	74,8949
BHN-91	3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		46,7392
BHN-92	6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	63,5039	76,3047
BHN-93	N-(2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]фенил)метансульфонамид		20,9754
BHN-94	6-[4-(пиразин-2-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		27,4516
BHN-95	N-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метил)метансульфонамид		
BHN-96	6-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	20,2987	
BHN-97	6-(4-феноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин	73,2015	
BHN-98	6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин	54,0834	
BHN-99	N-метил-3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензамид	19,5847	
BHN-100	6-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	27,6277	
BHN-101	6-[6-(метилсульфанил)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	32,3221	
BHN-102	6-[4-(циклопропидокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	45,5067	
BHN-103	8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	40,7323	
BHN-104	7-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	31,6916	
BHN-105	6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	49,3177	
BHN-106	6-(нафталин-2-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	38,2035	
BHN-107	3-(трифторметил)-6-(3,4,5-триметокси)фенил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	16,5096	
BHN-108	8-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолин	45,7361	63,0914
BHN-109	6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	61,8009	
BHN-110	6-[4-(4-фтор-2-нитрофеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	18,2387	
BHN-111	2,2-дифтор-2-[6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]этанол	28,9842	
BHN-112	6-[4-(2-фторфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	32,8537	
BHN-113	6-[4-(пиридин-4-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	20,132	
BHN-114	N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин	37,3626	
BHN-115	N-(2,2,2-трифторэтил)-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин	18,9269	
BHN-116	N-[5-(трифторметокси)-2-{3-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил]ацетамид	16,4416	
BHN-117	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбонитрил	66,3166	

BHN-118	3,6-бис[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>b</i>]пиридазин	46,2911	
BHN-119	6-[4-(фенилсульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	70,4905	
BHN-120	6-(нафталин-1-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	20,3841	
BHN-121	3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	21,9422	
BHN-122	3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	31,8383	
BHN-123	4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-6-ил]-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)анилин	23,357	
BHN-124	6-[2-бром-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	81,9921	
BHN-125	{6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-1-ил}метанол	33,8728	
BHN-126	3-(дифторметил)-8-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	26,8698	
BHN-127	3-[(бензилокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	93,196	
BHN-128	3-[(шиклопропилметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	65,6436	
BHN-129	3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	48,3508	
BHN-130	{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-3-ил}метанол	21,9314	
BHN-131	6-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	18,5361	
BHN-132	6-[2-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	29,4015	
BHN-133	1-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин	42,4689	
BHN-134	2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-6-ил]анилин	27,754	
BHN-135	1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-6-ил]фенил}циклопентанкарбонитрил	49,1989	
BHN-136	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	44,9887	
BHN-137	6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	48,1809	
BHN-138	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(4-фторфеноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	42,777	
BHN-139	3-(1,1-дифтор-2-(пиридин-3-илметокси)этил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	15,3935	
BHN-140	3-[дифтор(метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	53,2223	
BHN-141	3-[дифтор(2-метоксиэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	32,4632	
BHN-142	3-[дифтор[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	38,7883	
BHN-143	3-фенокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	81,4091	
BHN-144	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	36,3798	
BHN-145	6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	55,3219	
BHN-146	6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	58,2431	
BHN-147	3-[дифтор[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	29,0541	
BHN-148	3-[(бензилокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	71,6539	
BHN-149	3-[дифтор(пиридин-4-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	34,0139	
BHN-150	2-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-3-ил}этокси)-N,N-диметилэтанамин	15,6231	
BHN-151	6-[4-(шиклопропилметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	43,0922	
BHN-152	6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	71,7552	
BHN-153	6-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин	17,1762	

VHN-154	1-(4-(3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанол	19,2153	
VHN-155	2,2,2-трифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол	16,193	
VHN-156	(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)ацетонитрил	22,3286	
VHN-157	2-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этанол	18,2775	
VHN-158	1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)пропан-2-ол	32,8836	
VHN-159	3-{6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин-3-ил}бензонитрил		
VHN-160	3-(2-хлор-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	61,9972	
VHN-161	5-(трифторметокси)-8-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолин	49,498	
VHN-162	6-[4-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	29,9168	
VHN-163	6-(фенилэтинил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	57,2895	
VHN-164	6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	50,7435	
VHN-165	1,1-дифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ол	28,0578	
VHN-166	1-циклопропил-2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол	29,4783	
VHN-167	этил (2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)ацетат	45,8073	
VHN-168	N,N-диметил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин	36,0758	
VHN-169	(2E)-3-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}бут-2-енинитрил	30,5402	
VHN-170	3-(фенилсульфанил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	66,193	
VHN-171	3-(циклопропилэтинил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	49,2574	
VHN-172	3-[1,1-дифтор-2-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	30,6872	
VHN-173	2-метил-4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бут-3-ин-2-ол	30,761	
VHN-174	N-метил-2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензамид	16,021	
VHN-175	N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)метансульфонамид	16,3147	
VHN-176	1,1-дифтор-2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ол	15,2148	
VHN-177	3-(трифторметил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	23,6006	
VHN-178	6-[2-(2-метоксиэтокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	28,5149	
VHN-179	6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	49,6909	
VHN-180	6-[6-(циклопропилокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	21,0867	
VHN-181	{5-(трифторметокси)-2-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенокси}ацетонитрил	18,745	
VHN-182	6-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	18,9433	
VHN-183	6-(1,3-оксазол-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	19,4806	
VHN-184	N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)пиридин-2-карбоксамид	29,83	
VHN-185	3-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	29,11	
VHN-186	3-(2,2,2-трифторэтокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	45,1555	
VHN-187	6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	15,2091	
VHN-188	3-(1,1-дифтор-2-метоксинэтил)-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	41,2582	

BHN-189	6-[4-(трифторметокси)-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	56,8752	
BHN-190	3-{2-[(3,4-дифторбензил)окси]-1,1-дифторэтил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	24,3379	
BHN-191	6-(1,3-тиазол-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	19,7625	
BHN-192	3-(1,1-дифтор-2-метоксизтил)-6-(фенилэтинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	31,0201	
BHN-193	3-{дифтор[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	54,7255	
BHN-194	6-фенил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	22,1586	
BHN-195	1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}циклопропанкарбонитрил	47,3307	
BHN-196	2-[3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]-1,3-бензоксазол	26,84	
BHN-197	3-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метил)пентан-3-ол	25,3533	
BHN-198	2,2-дифтор-2-(6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол	17,4232	
BHN-199	6-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	20,5936	
BHN-200	3-(1,1-дифтор-2-метоксизтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	40,8285	
BHN-201	6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(пропан-2-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	29,6644	
BHN-202	5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	74,1576	
BHN-203	3-(пропан-2-ил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	19,2583	
BHN-204	3-[дифтор(пиридин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	43,8565	
BHN-205	1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]этокси)-2-метилпропан-2-ол	25,1679	
BHN-206	3-{{[5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	44,7461	
BHN-207	3-(дифтор{[5-(2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	60,2606	
BHN-208	3-(дифтор{[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	70,5329	
BHN-209	6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	60,9978	
BHN-210	6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	33,773	
BHN-211	3-[дифтор(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	57,4166	
BHN-212	4-{[дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]метокси]метил}хинолин	59,6452	
BHN-213	2-[3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил]-1,3-бензотиазол	29,9625	
BHN-214	3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	80,8168	
BHN-215	3-{дифтор[(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	36,4338	
BHN-216	3-[дифтор(пиридазин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	26,1001	
BHN-217	3-{дифтор[1-(4-фторфенил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	16,834	
BHN-218	6-[4-(4-хлорфеноксифенил)тетразоло[1,5-а]пиридин	35,9854	
BHN-219	6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]тетразоло[1,5-а]пиридин	36,8658	
BHN-220	6-[4-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	58,508	
BHN-221	6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	55,0196	
BHN-222	6-[2-этокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	65,3354	
BHN-223	6-[2-(пропан-2-илокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	54,5146	
BHN-224	3-{дифтор[(1-метил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-	24,1854	

	а)пиридин		
BHN-225	3-{{(2,2-дифтор-1,3-бензодиксол-5-ил)метокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	63,0442	
BHN-226	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-{{[4-(трифторметил)бензил]окси}метил}[1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин	59,326	
BHN-227	3-{{[4-фторбензил]окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	79,7579	
BHN-228	3-{{(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	73,0091	
BHN-229	3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	72,1636	
BHN-230	3-{дифтор[1-(пиридин-2-ил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	42,2926	
BHN-231	3-{{[1-(4-хлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	62,9341	
BHN-232	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	45,3007	
BHN-233	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	31,397	
BHN-234	3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	57,8164	
BHN-235	3-(2-{{[3-(4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метокси}-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	41,5423	
BHN-236	6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	39,9596	
BHN-237	3-(дифторметил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	44,7068	
BHN-238	3-{{(2-фторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	80,6183	
BHN-239	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-{{[2-(трифторметил)бензил]окси}метил}[1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин	65,115	
BHN-240	3-{{(2,4-дифторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	83,3836	
BHN-241	3-{{(4-хлорбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	82,2111	
BHN-242	3-{{[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	72,2094	
BHN-243	N-(2,2-дифтор-2-{{[6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]этил}бензамид	20,9902	
BHN-244	3-{{(пиридин-2-илметокси)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	17,5037	
BHN-245	3-[дифтор(пиримидин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	38,7693	
BHN-246	3-{{[1-фенилэтокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	85,8171	
BHN-247	3-{{[1-(2,4-дихлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	74,1378	
BHN-248	1-[дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси]метил]циклобутанол	50,2191	
BHN-249	3-{1-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]этил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	22,7039	
BHN-250	3-{{(2,4-дихлорбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	79,0732	
BHN-251	3-{{(2,4-диметилбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	75,7567	
BHN-252	3-{{(5-метилпиридин-2-ил)метокси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	20,6482	
BHN-253	3-(дифторметил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	39,3884	
BHN-254	4-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрил	24,5777	
BHN-255	3-[1-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	22,7999	

BHN-256	трет-бутил (2S)-2-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]пирролидин-1-карбоксилат	62,5676	
BHN-257	3-{[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	46,2206	
BHN-258	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-[3-(трифторметил)фенокси][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	80,1084	
BHN-259	3-{[(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	71,5761	
BHN-260	3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	38,4527	
BHN-261	3-{[дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси]метил}бензонитрил	56,8413	
BHN-262	3-(дифтор{3-[2-(метокси)фенил]сульфанил}-2-метилпропокси)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	47,7989	
BHN-263	1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)-3-фенилмочевина	22,5529	
BHN-264	3-(дифтор{2-[4-(4-метокси)фенил]пиперазин-1-ил}этокси)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	54,3394	
BHN-265	6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксамид	15,3022	
BHN-266	3-{[(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	50,2004	
BHN-267	1-(2-хлорфенокси)-3-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)пропан-2-ол	26,5068	
BHN-268	8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин	43,151	
BHN-269	5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]тетразоло[1,5-а]пиридин	44,6912	
BHN-270	6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]тетразоло[1,5-б]пиридазин	21,7058	
BHN-271	6-{4-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	19,8602	
BHN-272	6-{4-[дифтор(фенил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	64,8954	
BHN-273	3-(2-метилфенокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	68,6671	
BHN-274	1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-3-(2,5-диметилфенокси)пропан-2-ол	38,8563	
BHN-275	3-{(циклопропилметокси)(дифтор)метил}-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	28,6093	
BHN-276	5-хлор-2-({4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}амино)бензонитрил	16,248	
BHN-277	5-(метоксиметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	38,0075	
BHN-278	N-метил-N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилин	54,2033	
BHN-279	{[6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил}метокси]ацетонитрил	19,1346	
BHN-280	4-(дифтор{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенокси}метил)бензонитрил	63,6981	
BHN-281	5-{[дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси]метил}хинолин	53,9362	
BHN-282	3-[1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этил]хинолин	62,7413	
BHN-283	4-хлор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилин	27,1761	
BHN-284	4-фтор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилин	31,3958	
BHN-285	3-{[2-(2,6-диметилфенокси)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	68,0043	
BHN-286	6-[4-(пентафтор-лямбда-6--сульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	56,4045	
BHN-287	3-{дифтор[(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	47,119	

BHN-288	3-[дифтор(2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил)метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	39,2489	
BHN-289	4-(дифтор(6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил]-2-метилхинолин	47,9164	
BHN-290	4-(дифтор(6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил]-2-(трифторметил)хинолин	34,6127	
BHN-291	6-(дифтор(6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил]хиноксалин	47,0299	
BHN-292	6-(2-хлор-4-нитрофенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	25,9657	
BHN-293	3-((бут-2-ин-1-илокси)дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	80,6107	
BHN-294	3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	77,5676	
BHN-295	3-{дифтор(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)окси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	87,7093	
BHN-296	3-{дифтор(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	40,1113	
BHN-297	3-((1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	63,3909	
BHN-298	3-{дифтор(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	70,3125	
BHN-299	3-{дифтор(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	51,1075	
BHN-300	3-{дифтор(5-метил-2-фенил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	62,965	
BHN-301	3-{дифтор(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	29,8716	
BHN-302	3-((1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	52,8348	
BHN-303	3-((3,3-дифенилпропокси)дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	51,0168	
BHN-304	3-фенокси-6-{[4-(трифторметил)фенил]этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	28,2018	
BHN-305	3-(дифтор{[3-(пиримидин-2-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	59,565	
BHN-306	3-(дифтор{[3-(пиридин-3-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	49,7279	
BHN-307	3-{дифтор(1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси}метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	68,4897	
BHN-308	3-[хлор(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	71,237	
BHN-309	3-(1,1-дифтор-2-метоксизтил)-6-{[4-(трифторметокси)фенил]этинил}[1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин	25,1867	
BHN-310	3-(1,1-дифтор-2-метоксизтил)-6-[4-(дифторфенил)этинил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	21,69	
BHN-311	3-(дифтор{[2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	47,274	
BHN-312	3-(дифтор{[2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)бензил]окси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	51,3863	
BHN-313	3-(дифтор{[2-фенил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	49,9572	
BHN-314	3-(дифтор{[1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	24,1634	
BHN-315	3-(дифтор{[6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-	55,8573	

	ил)метокси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		
BHN-316	6-циклопропил-2'-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метокси)метил]-3,4'-бипиридин	59,01	
BHN-317	3-{{[3-(4-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	46,44	
BHN-318	3-(дифтор{[5-(4-фторфенил)-1,2-оксазол-3-ил)метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	28,92	
BHN-319	3-{дифтор{[5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси)метил]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	30,50	
BHN-320	3-(дифтор{[2-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	76,34	
BHN-321	3-{{[2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	65,59	
BHN-322	3-{2-[2-(2,6-дифторфенил)этоксидифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	72,48	
BHN-323	3-{дифтор{[5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	73,00	
BHN-324	3-{дифтор{[5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси)метил]-6-[6-(2,2,2-трифторэтоксидифтор)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	46,33	
BHN-325	3-{{[2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензил]окси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	68,33	
BHN-326	3-{{[5-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил)метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	52,39	
BHN-327	3-(дифтор{[2-(пиридин-3-ил)бензил]окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	54,20	
BHN-328	3-(дифтор{[2-(1Н-пиразол-1-	70,86	
	ил)бензил]окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин		
BHN-329	6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	38,7	
BHN-330	3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	57,2	
BHN-331	N-этил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин	38,2	
BHN-332	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	83,5	
BHN-333	3-метил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	61,6	
BHN-334	N-этил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин	40,6	
BHN-335	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	87,7	
BHN-336	7-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	67,5	
BHN-337	6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	52,9	
BHN-338	3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	76,8	
BHN-339	6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	53,5	
BHN-340	6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	54	
BHN-341	6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	75,7	
BHN-342	6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	51,2	
BHN-343	6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	28,3	
BHN-344	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	81,3	
BHN-345	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин	55,4	
BHN-346	6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	75,1	
BHN-347	6-(3-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	73,6	
BHN-348	2-метил-6-(3-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	65,7	
BHN-349	8-метил-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	65,1	

BHN-350	5-метил-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин	44,5
BHN-351	6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	78,8
BHN-352	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	44,7
BHN-353	3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	79,7
BHN-354	3-(дифторметил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазин	87,1
BHN-355	6-(4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин	54,3

Результаты исследований, показанные выше в таблице, подтверждают, что исследуемые соединения обладали активностью модуляторов позднего тока натрия, например, за счет ингибирования (или снижения) позднего тока натрия.

В некоторых вариантах реализации действие соединения формулы I является специфическим к позднему току натрия, при этом соединения имеют небольшую активность или неактивны в отношении одного или более другого ионного канала. Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединения, имеющее активность в отношении снижения позднего тока натрия, имеют небольшую активность или неактивны в отношении пикового тока натрия. В конкретных вариантах реализации соединения, имеющее активность в отношении снижения позднего тока натрия, имеет небольшую активность или неактивно в отношении калиевого канала hERG. В некоторых вариантах реализации соединения, имеющее активность в отношении снижения позднего тока натрия, имеет небольшую активность или неактивно в отношении кальциевого канала L-типа. Например, данное соединение может обеспечивать 30% (или более, например более чем 40%, более чем 50%, более чем 60%, более чем 70%, более чем 80%) снижение позднего тока натрия в исследовании, описанном в настоящей заявке, при этом то же соединение может иметь небольшую активность или быть неактивным в отношении одного или более ионного канала, выбранного из пикового тока натрия, калиевого канала hERG и кальциевого канала L-типа. При этом соединение, обладающее "небольшим" действием, как правило, обеспечивает менее чем 30% снижение (например, менее чем 20% снижение, менее чем 15% снижение, менее чем 10% снижение) данной активности (например, в отношении пикового INa, hERG, кальциевого канала L-типа), измеренной в рамках исследования, описанного в настоящей заявке. При этом "неактивное" действие означает, что любая измеренная активность отличается от контрольного опыта менее чем на стандартную ошибку измерения. Исследования, которые проводили для измерения активности, по этой причине необходимо проводить согласно представленному выше описанию для соединения в концентрации 10 мкМ (или в меньшей концентрации, соответствующей верхнему пределу растворимости).

Исследование канала Ca²⁺ L-типа - ChanTest.

Проводили скрининг выбранных соединений для исследования блокировки сердечного канала Ca²⁺ L-типа (hCav1,2, закодированного геном человека CACNA1C и совместно экспрессирующимся с бета-субъединицей, закодированной геном человека CACNB2 и альфа2дельта1, закодированной геном CACNA2D1). Канал Ca²⁺ гетерологически экспрессируется клеточной линией CHO (яичников китайских хомячков). Клетки выдерживали при помощи традиционных способов культивирования тканевых культур, стабильную экспрессию канала поддерживали при помощи выбора соответствующих антибиотиков в культуральной среде. Клетки отбирали для исследования на автоматической платформе для пэтч-клампа PatchXpress (модель 7000A, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) путем двукратной промывки сбалансированным солевым раствором Хэнка, обработки клеток трипсином и повторного суспендирования в культуральной среде (4-6×10⁶ клеток в 20 мл). Клетки оставляли восстанавливаться в суспензии на 10 мин в инкубаторе для тканевых культур, в котором устанавливали 37°C в увлажненной атмосфере 95% воздуха и 5% CO₂.

Для снятия электрофизиологических показаний применяли следующие растворы. Внешний раствор содержал (мМ): 137 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 глюкозы и 10 HEPES (pH 7,4 с применением NaOH). Внутренний раствор содержал (мМ): 130 аспартата Cs, 5 MgCl₂, 5 ЭГТА, 4 АТФ, 0,1 ГТФ, 10 HEPES (pH доводили до 7,2 при помощи N-метилглутамина).

Носитель добавляли к необработанным клеткам (n≥2, где n=число клеток) с 5-10-минутными интервалами. Все изменения растворов проводили в четырех повторностях. В конце каждого эксперимента нифедипин в максимальной концентрации (10 мкМ) добавляли для блокировки тока hCav1,2. Ток утечки программно вычитали из общего тока в мембране.

Маточные растворы исследуемых соединений получали путем добавления диметилсульфоксида (ДМСО) и хранили замороженными. Каждый маточный раствор исследуемого соединения в ДМСО обрабатывали ультразвуком (модель 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT) при комнатной температуре в течение по меньшей мере 20 мин для ускорения растворения. Исследуемые соединения в различных концентрациях получали в свежем виде ежедневно путем разбавления маточных растворов стандартным внеклеточным физиологическим солевым раствором (см. выше). Максимальное количество ДМСО, добавляемое совместно с соединением, составляло 0,1%. Все исследуемые соединения и кон-

трольные растворы помещали в эмалированные 96-луночные планшеты перед помещением в PatchXpress.

Исследуемые соединения в одной или двух концентрациях (1,10 мкМ) добавляли с 5-минутными интервалами при помощи одноразовых полиэтиленовых микропипеток к необработанным клеткам ($n \geq 2$, где n = число клеток/исследуемая концентрация). Каждую исследуемую концентрацию соединения добавляли к клеткам в четырех повторностях. Общая продолжительность воздействия каждой концентрации исследуемого соединения составляла 5 мин.

Первоначально возникающую и стабилизированную блокировку каналов hCav1.2 ($a1C/\beta2/a2\delta$) измеряли с применением стимулирующей схемы изменения напряжения, состоящей из деполяризационных импульсов (длительность 200 мс; амплитуда 10 мВ) с 10-секундными интервалами при исходном потенциале -80 мВ. Пиковый ток измеряли во время скачка до 10 мВ.

Пример 39. Скрининговое исследование $Na_v1.7$.

Экспериментальные данные подтверждают важную роль тетродотоксин-чувствительного $Na_v1.7$ в патогенезе боли. В этом исследовании способы пэтч-клампа целой клетки применяли для определения действия соединений формулы (I) на каналы $Nav1.7$ человека (hNav1.7- $\beta1$ субъединицы), экспрессируемые клетками HEK293. Клеточную линию $Na_v1.7$ получали путем устойчивого трансфицирования клеток HEK293 α -единицами и $\beta1$ субъединицами $Na_v1.7$. Клетки HEK293, устойчиво экспрессирующие $Na_v1.7$ человека, анализировали при помощи способа пэтч-клампа, было показано, что они имеют токи Na^+ в диапазоне от -400 до -1800 пА (для нетрансфицированных клеток токи не наблюдали). Ток Na^+ в этих клетках блокировали тетродотоксином (ТТХ), при этом значение IC_{50} составляло 10-74 нмоль/л. Аналогичные результаты получали при использовании мембранных красителей, чувствительных к изменению потенциала.

Маточные растворы соединений формулы I ("исследуемых соединений") получали в ДМСО в концентрации 40 ммоль/л непосредственно перед применением. Каждое исследуемое соединение исследовали в двух повторностях при 100 мкМ, затем серийно разбавляли 1:4 с получением 8 исследуемых концентраций. ТТХ применяли в качестве контрольного ингибитора тока $Na_v1.7$.

Влияние исследуемых соединений на снижение тока ионов Na^+ $Na_v1.7$ измеряли при помощи набора для измерения мембранных потенциалов на основе флуоресцентного красителя (#R8123), производства Molecular Devices (California, USA). Вкратце, клетки помещали в предварительно покрытые D-лизином 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном Bioscoat в 100 мкл питательной среды за 24 ч перед проведением исследования. В день исследования мембранные красители, чувствительные к изменению потенциала, получали и предварительно нагревали с раствором HEPES-HBSS при 37°C в течение 60 мин. Вератридин добавляли в каждую лунку для достижения конечной концентрации 50 мкмоль/л. Исследуемое соединение затем добавляли в каждую лунку в целевой концентрации и снимали данные флуоресценции. По полученному набору данных для каждого соединения рассчитывали значение IC_{50} с учетом результатов исследования.

В конкретных вариантах реализации соединения имеет высокоселективную активность в отношении модуляции позднего тока натрия по сравнению с активностью в отношении других ионных каналов. Селективность соединения можно определять путем нахождения снижения (в процентах) позднего тока натрия, вызванного соединением, измеренного согласно описанному выше исследованию. Снижение в процентах активности любых других ионных каналов, таких как калиевый канал hERG или кальциевый канал L-типа, вызванное соединением, определяли согласно представленному выше описанию. Селективность определяли как соотношение (снижения в процентах позднего тока натрия) и (снижения в процентах активности любых других ионных каналов). Исследования, проводимые для измерения активностей, таким образом, следует проводить согласно представленному выше описанию с использованием соединения в концентрации 10 мкМ (или меньшей концентрации, соответствующей верхнему пределу растворимости). В конкретных вариантах реализации селективность соединения согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере 5:1, например, по меньшей мере 6:1, по меньшей мере 7:1, по меньшей мере 8:1, по меньшей мере 9:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 12:1, по меньшей мере 15:1, по меньшей мере 20:1 или по меньшей мере 25:1 при сравнении снижения в процентах позднего тока натрия и снижения в процентах одного из токов, выбранных из пикового тока натрия, тока калиевого канала hERG или кальциевого канала L-типа.

Пример 40. Вещества и способы.

Экспрессия кДНК $Na_v1.1$ человека.

Все конструкции дикого типа (WT) и мутантные конструкции исследовали ранее в нашей лаборатории (Калиг (Kahlig), 2008; Лоссин (Lossin), 2002; Родес (Rhodes), 2004), экспрессию кДНК проводили согласно представленному ранее описанию (Калиг (Kahlig), 2008). Вкратце, экспрессию $Na_v1.1$ достигали путем транзientной трансфекции с применением реагента Qiagen Superfect (5,5 мкг ДНК трансфицировали с массовым соотношением плазмидов $\alpha_1:\beta_1:\beta_2$, составляющим 10:1:1). β_1 и β_2 кДНК человека клонировали в плазмиды, содержащие маркерные гены DsRed (DsRed-IRES-2-h β_1) или EGFP (EGFP-IRES2-h β_2) совместно с участком внутренней посадки рибосомы (IRES). Если не отмечено иное, все реагенты

приобретали в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

Электрофизиология.

Показания "вольт-кламп" целой клетки использовали для измерения биофизических свойств WT и мутантных каналов $Na_v1.1$, описанных выше (Калиг (Kahlig, 2008)). Вкратце, раствор, добавляемый через пипетку, состоял из (концентрации в мМ) 110 CsF, 10 NaF, 20 CsCl, 2 ЭГТА, 10 HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 300 мОсмоль/кг. Промывочный (контрольный) раствор состоял из (мМ) 145 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 декстрозы, 10 HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 310 мОсмоль/кг. Клетки оставляли стабилизироваться на 10 мин после определения конфигурации целой клетки перед измерением тока. Последовательное сопротивление компенсировали на 90% для достоверного достижения рабочего потенциала в течение нескольких микросекунд с погрешностью напряжения <2 мВ. Токи утечки вычитали в реальном времени при помощи инструмента P/4, все токи фильтровали при низких частотах через фильтр Бесселя при 5 кГц и превращали в цифровую форму при 50 кГц. Для ясности типичные линейные токи фильтровали независимо при низких частотах при 50 Гц.

Специфические способы "вольт-кламп", обеспечивающие активацию канала, быструю деактивацию и доступность в течение повторных стимуляций, использовали, как показано на прилагаемых фигурах. Проводимости целой клетки, рассчитанные из амплитуды пикового тока, при помощи уравнения $G_{Na} = I_{Na} / (V - E_{Na})$ и приводили к максимальной проводимости в диапазоне от -80 до +20 мВ. Кривые зависимости проводимость-напряжение и проводимость-доступность каналов в стационарном состоянии строили при помощи бoльцмановских функций для определения напряжения при полумаксимальной активации/деактивации ($V_{1/2}$) и углового коэффициента (k). Зависящие от времени введение в деактивированное состояние и выведение из него оценивали путем определения восстановления пикового тока при помощи двухэкспоненциальной функции

$$I/I_{max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)],$$

где τ_f и τ_s обозначают константы времени (для быстрых и медленных компонентов соответственно), A_f и A_s обозначают амплитуды быстрых и медленных фракций.

Для исследования активированных каналов клетки стимулировали при помощи последовательностей деполяризующих импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Токи затем приводили к пиковому току, определенному в ответ на первый импульс каждой частотной последовательности. Для исследований тонической блокировки пиковый ток и незатухающий ток в ответ на 200 мс деполяризацию до -10 мВ (0,2 Гц) оценивали после вычета токов, полученных в присутствии и отсутствие 0,5 мкМ тетродоксина (ТТХ). Незатухающий ток рассчитывали во время последних 10 мс 200-мс стадии. Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, USA), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, USA) и OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA). Результаты представлены в виде среднего значения \pm СКО. Если не отмечено иное, статистические сравнения проводили при помощи однофакторного анализа ANOVA, а затем с применением критерия Тьюки для сравнения с WT- $Na_v1.1$.

Фармакология *in vitro*.

Маточный раствор 20 мМ ранолазина (Gilead, Foster City, CA) готовили в 0,1М HCl. Свежее разбавление соединения формулы IA или IB в промывочном растворе проводили в каждый день эксперимента, pH повторно доводили до 7,35. Непосредственное добавление раствора для перфузии в зафиксированные клетки проводили с применением системы Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). Прямую перфузию в клетку проводили за счет силы тяжести со скоростью 350 мкл/мин с применением иглы 250 мкм. Эта система удерживает зафиксированную клетку внутри перфузионного потока и обеспечивает полный обмен раствора в течение 1 с. Перфузию зафиксированной клетки проводили непрерывно, начиная непосредственно после определения конфигурации целой клетки. Контрольные токи измеряли во время перфузии контрольного раствора.

Перфузию растворов, содержащих соединения согласно изобретению, проводили в течение 3 мин перед определением токов для достижения равновесной (тонической) блокировки лекарственным средством. Тоническую блокировку пикового и незатухающего тока измеряли в этом стационарном состоянии. Три последовательных значения остаточных токов усредняли с получением среднего тока для каждого определяемого состояния (контроль, ранолазин и ТТХ). Средние значения остаточных токов учитывали независимо и использовали для анализа. Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния, которые затем учитывали независимо и использовали для анализа. Блокировку линейного тока определяли при помощи линейного изменения напряжения до +20 мВ, начиная с исходного потенциала -120 мВ, со скоростью 20 мВ/с, со стимуляцией каждые 30 с. Для минимизации дрейфа тока со временем анализировали только остаточные токи, определенные только во время контрольного опыта, применения соединения согласно настоящему изобретению или суперперфузии ТТХ. ТТХ вводили в присутствии или отсутствии ранолазина. Кривые зависимости ингибирования от концентрации строили с применением

уравнения Хилла: $I/I_{\max} = 1/[1+10^{-(\log IC_{50}-I)*k}]$, где IC_{50} представляет собой концентрацию, которая приводит к половинному ингибированию, а k представляет собой угловой коэффициент.

Фармакология *in vivo*.

Самцов крыс линии Спраг-Доули с канюлированными яремными венами (250-350 г, Charles River Laboratories, Hollister, CA) использовали для исследования проникновения в мозг соединений согласно настоящему изобретению *in vivo*. Использование животных одобрено комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных, Gilead Sciences. Трех крысам на группу инфузировали внутривенно соединение согласно настоящему изобретению в солевом растворе в количестве 85,5 мкг/кг/мин. Через 1, 2,5 или 5 ч животных умерщвляли для сбора плазмы и мозга, концентрации соединения согласно настоящему изобретению измеряли путем жидкостной хроматографии, сопряженной с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Ткани мозга гомогенизировали в 5%-ном фториде натрия, подкисленном 1% 2N HCl (конечный гомогенат разбавляли в 3 раза). Образцы гомогенатов плазмы и мозга (50 мкл) осаждали совместно с дейтерированным D3-ранолазином, используемым в качестве внутреннего стандарта, перемешивали на вортексе и центрифугировали. Надосадочную жидкость (50 мкл) переносили и разбавляли водой (450 мкл) перед инъекцией (10 мкл). Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD и колонке Luna C18(2), 3 мкм, 20×2,0 мм с мобильной фазой, состоящей из воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (раствор А), и ацетонитрила (раствор В), проводили в изократических условиях (75% раствора А, 25% раствора В, расход 0,300 мл/мин). Масс-спектрометрические анализы проводили на масс-спектрометре AP 13000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) с рабочим режимом определения положительно заряженных ионов с MRJVI переходом 428,1>98. Соотношения содержания ранолазина в мозге и плазме рассчитывали для каждого образца в виде нг ранолазина/г мозга, отнесенные к нг ранолазина/мл плазмы.

Результаты.

При помощи описанных выше способов можно показать, что соединение согласно настоящему изобретению может ингибировать WT- $Na_v1.1$ и панель мутантных каналов $Na_v1.1$, связанных с эпилепсией и синдромами мигрени GEFS+, SMEI и FHM3, что подтверждает способность соединений согласно настоящему изобретению блокировать преимущественно аномально увеличенный незатухающий ток, переносимый через эти мутантные каналы. Способность соединений согласно настоящему изобретению пересекать гематоэнцефалический барьер также можно установить при помощи представленных выше способов.

Пример 41. Вещества и способы.

Экспрессия кДНК $Na_v1.2$ человека.

Клетки яичников китайских хомячков (CHO), стабильно трансфицированные кДНК дикого типа (WT), использовали для исследования токов Na^+ . Если не отмечено иное, все реагенты приобретали в Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA).

Показатели "вольт-кламп" целой клетки использовали для измерения биофизических свойств WT. Вкратце, раствор, добавляемый через пипетку, состоял из (мМ) 110 CsF, 10 NaF, 20 CsCl, 2 ЭГТА, 10 HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 300 мОсмоль/кг. Промывочный (контрольный) раствор состоял из (мМ) 145 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 декстрозы, 10 HEPES, pH 7,35, осмотическая концентрация 310 мОсмоль/кг. Клетки оставляли стабилизироваться на 10 мин после определения конфигурации целой клетки перед измерением тока. Последовательное сопротивление компенсировали на 90% для достоверного достижения рабочего потенциала в течение нескольких микросекунд с погрешностью напряжения <2 мВ. Токи утечки вычитали в реальном времени при помощи инструмента P/4, все токи фильтровали при низких частотах через фильтр Бесселя при 5 кГц и превращали в цифровую форму при 50 кГц.

Для ясности типичные линейные токи фильтровали независимо при низких частотах при 50 Гц. Использовали специфические способы "вольт-кламп", обеспечивающие активацию канала, быструю деактивацию и доступность в течение повторных стимуляций. Результаты представлены в виде среднего значения \pm СКО и, если не указано иное, статистические сравнения проводили при помощи однофакторного анализа ANOVA.

Измеряли тоническую блокировку пикового тока. Средние значения остаточных токов учитывали независимо и использовали для анализа. Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов) с частотами в диапазоне от 10 до 135 Гц при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния, которые затем независимо учитывали и использовали для анализа.

Специфические способы "вольт-кламп", обеспечивающие активацию канала, быструю деактивацию и доступность в течение повторных стимуляций, использовали, как показано на прилагаемых фигурах. Проводимости целой клетки, рассчитанные из амплитуды пикового тока, при помощи уравнения $G_{Na} = 1Na/(V-E_{Na})$ и приводили к максимальной проводимости в диапазоне от -80 до +20 мВ. Кривые зависимости проводимость-напряжение и проводимость-доступность каналов в стационарном состоянии

строили при помощи бoльцмановских функций для определения напряжения при полумаксимальной активации/деактивации ($V_{1/2}$) и углового коэффициента (k). Зависящие от времени введение в деактивированное состояние и выведение из него оценивали путем определения восстановления пикового тока при помощи двухэкспоненциальной функции

$$I_{\max} = A_f \times [1 - \exp(-t/\tau_f)] + A_s \times [1 - \exp(-t/\tau_s)],$$

где τ_f и τ_s обозначают константы времени (для быстрых и медленных компонентов соответственно), A_f и A_s обозначают амплитуды быстрых и медленных фракций.

Для исследования активированных каналов клетки стимулировали при помощи последовательностей деполяризующих импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Токи затем приводили к пиковому току, определенному в ответ на первый импульс каждой частотной последовательности. Для исследований тонической блокировки пиковый ток и незатухающий ток в ответ на 200 мс деполяризацию до -10 мВ (0,2 Гц) оценивали после вычета токов, полученных в присутствии и отсутствие 0,5 мкМ тетродоксина (ТТХ). Незатухающий ток рассчитывали во время последних 10 мс 200-мс стадии. Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Clampfit 9.2 (Axon Instruments, Union City, CA, USA), Excel 2002 (Microsoft, Seattle, WA, USA) и OriginPro 7.0 (OriginLab, Northampton, MA, USA). Результаты представлены в виде среднего значения \pm СКО. Если не отмечено иное, статистические сравнения проводили при помощи однофакторного анализа ANOVA, а затем с применением критерия Тьюки для сравнения с WT- $\text{Na}_v1.2$.

Фармакология *in vitro*.

Маточные растворы, содержащие 20мМ соединений согласно настоящему изобретению (Gilead, Foster City, CA), готовили в 0,1М HCl. Свежее разбавление соединений согласно настоящему изобретению в промывочном растворе проводили в каждый день эксперимента, pH повторно доводили до 7,35. Непосредственное добавление раствора для перфузии в зафиксированные клетки проводили с применением системы Perfusion Pencil (Automate, Berkeley, CA). Прямую перфузию в клетку проводили за счет силы тяжести со скоростью 350 мкл/мин с применением иглы 250 мкм. Эта система удерживает зафиксированную клетку внутри перфузионного потока и обеспечивает полный обмен раствора в течение 1 с. Перфузию зафиксированной клетки проводили непрерывно, начиная непосредственно после определения конфигурации целой клетки. Контрольные токи измеряли во время перфузии контрольного раствора.

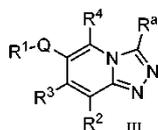
Перфузию растворов, содержащих ранолазин, проводили в течение 3 мин перед определением токов для достижения равновесной (тонической) блокировки лекарственным средством. Тоническую блокировку пикового и незатухающего тока измеряли в этом стационарном состоянии. Три последовательных значения остаточных токов усредняли с получением среднего тока для каждого определяемого состояния (контроль, соединения согласно настоящему изобретению и ТТХ). Средние значения остаточных токов учитывали независимо и использовали для анализа. Блокировку пикового тока в активированных каналах измеряли во время 300 импульса последовательности импульсов (-10 мВ, 5 мс, 300 импульсов, 10 Гц) при исходном потенциале -120 мВ. Значения для двух последовательных стимуляций последовательностями импульсов усредняли с получением средних остаточных токов для каждого определяемого состояния, которые затем учитывали независимо и использовали для анализа. Блокировку линейного тока определяли при помощи линейного изменения напряжения до +20 мВ, начиная с исходного потенциала -120 мВ со скоростью 20 мВ/с, со стимуляцией каждые 30 с. Для минимизации дрейфа тока со временем анализировали только остаточные токи, определенные только во время контрольного опыта, применения соединения согласно настоящему изобретению или суперперфузии ТТХ. ТТХ вводили в присутствии или отсутствие ранолазина. Кривые зависимости ингибирования от концентрации строили с применением уравнения Хилла: $I/I_{\max} = 1/[1 + 10^{-(\log IC_{50} - I) \cdot k}]$, где IC_{50} представляет собой концентрацию, которая приводит к половинному ингибированию, а k представляет собой угловой коэффициент.

Результаты.

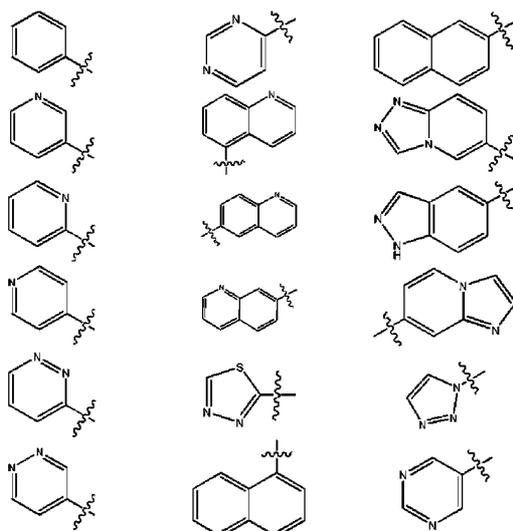
Таким образом, показано, что соединения согласно настоящему изобретению способны ингибировать WT- $\text{Na}_v1.2$, что подтверждает способность соединений согласно настоящему изобретению предпочтительно блокировать аномально повышенный постоянный ток, проходящий через этот канал.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы III



где R^1 представляет собой C_{6-20} арил или гетероарил, выбранные из группы, состоящей из



где указанный арил или гетероарил замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, CN , $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{S}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, C_{1-3} алкокси, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода;

где указанные алкокси, алкил, алкенил, алкинил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ и $-\text{O}-\text{R}^{20}$,

R^2 независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-20} алкил, amino, C_{1-3} алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$;

R^3 независимо выбран из группы, включающей водород, C_{1-20} алкил, $-\text{CF}_3$, галоген и $-\text{O}-\text{R}^{24}$;

R^4 независимо выбран из группы, включающей водород, гидроксил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкокси, $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{R}^{25}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{R}^{25}-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ и $-\text{R}^{25}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$;

Q представляет собой ковалентную связь или C_{2-4} алкинилен;

R^a представляет собой водород, C_{1-15} алкил, C_{1-4} алкокси, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$, $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$, C_{3-20} циклоалкил, C_{6-20} арил, гетероарил, включающий от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и гетероциклил, включающий от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода,

где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, C_{3-20} циклоалкила, $-\text{CN}$ и C_{1-4} алкокси; и

указанный алкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ и $-\text{O}-\text{R}^{20}$; или

R^a представляет собой $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}^{25}-\text{R}^{23}-\text{R}^{20}$, где

Y представляет собой ковалентную связь или выбран из C_{1-3} алкилена, возможно замещенного одной или двумя C_{1-3} алкильными группами или фтором;

Z представляет собой C_{2-4} алкинилен, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}''$, $-\text{NR}^{\text{S}}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{S}}-$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{S}}-$, где каждый R'' и R^{S} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

также где указанный алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{O}-\text{CHF}_2$, фенила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{3-20} циклоалкила, $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$, $-\text{CN}$ и $-\text{O}-\text{R}^{20}$,

R^{20} и R^{22} , в каждом случае независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-15} алкила, C_{2-15} алкенила, C_{2-15} алкинила, C_{3-20} циклоалкила, гетероциклила, включающего от 1 до 40 атомов углерода и

от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, C₆₋₂₀ арила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы,

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, арил и гетероарил возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, C₁₋₂₀ алкильной, моно- или ди-C₁₋₂₀ алкиламино, C₁₋₂₀ алкил- или C₆₋₂₀ арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, C₁₋₃ алкокси, -CF₃, -OCF₃, C₆₋₂₀ арила, C₃₋₂₀ циклоалкила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; или

если R²⁰ и R²² присоединены к общему атому азота, то R²⁰ и R²² могут быть объединены с образованием гетероциклического кольца, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, которое возможно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, C₁₋₂₀ алкильной, моно- или ди-C₁₋₂₀ алкиламино, C₁₋₂₀ алкил- или C₆₋₂₀ арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, C₁₋₃ алкокси, -CF₃ и -OCF₃, C₆₋₂₀ арила, C₃₋₂₀ циклоалкила;

R²³ представляет собой ковалентную связь или выбран из группы, состоящей из C₃₋₂₀ циклоалкилена, гетероциклического кольца, включающего от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, C₆₋₂₀ арилена и гетероарилена, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

где указанные циклоалкилен, гетероциклическое кольцо, арилен и гетероарилен возможно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, C₁₋₂₀ алкильной, моно- или ди-C₁₋₂₀ алкиламино, C₁₋₂₀ алкил- или C₆₋₂₀ арил- или гетероариламида, при этом гетероарил содержит от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, -NO₂, -SO₂R²⁶, -CN, C₁₋₃ алкокси, -CF₃, -OCF₃, C₆₋₂₀ арила, C₃₋₂₀ циклоалкила и гетероарила, включающего от 1 до 15 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

R²⁴, в каждом случае независимо, выбран из C₁₋₂₀ алкила или C₆₋₂₀ арила, каждый из которых может быть замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксильной, -OCF₃, галогенной, C₁₋₃ алкокси, -O-R²⁰ или C₁₋₂₀ алкила, возможно замещенного галогеном, -NO₂, -CF₃, -O-CF₃, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)-R²⁰, -C(O)-O-R²⁰, -C(O)-N(R²⁰)(R²²), -CN или -O-R²⁰;

R²⁵, в каждом случае независимо, представляет собой ковалентную связь или выбран из C₁₋₃ алкилена, возможно замещенного одной или двумя C₁₋₃ алкильными группами; и

R²⁶ и R²⁸, в каждом случае независимо, выбраны из водорода, C₁₋₂₀ алкила или C₃₋₂₀ циклоалкила, где алкил и циклоалкил могут быть дополнительно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, C₁₋₄ алкокси, -CF₃ и -OCF₃;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, при условии, что:

а) если R^a представляет собой -Y-Z-R²⁵-R²³-R²⁰, Y не является ковалентной связью и Z представляет собой -O-, -S-, -C(O)-NR³-, -NR⁵-C(O)- или NRⁿ-, то R²⁵ не представляет собой связь;

б) если R^a представляет собой -Y-Z-R²⁵-R²³-R²⁰, Y представляет собой ковалентную связь и Z представляет собой -O-, -S- или NRⁿ-, то R²⁵ представляет собой ковалентную связь, а R²³ не представляет собой C₃₋₂₀ циклоалкилен;

в) если Z представляет собой -NR⁵-C(O)-, то Y не представляет собой ковалентную связь;

д) R²³ и R²⁵ не могут оба представлять собой ковалентные связи;

е) если R² представляет собой замещенный C₁₋₂₀ алкил, то R^a не представляет собой C₁₋₁₅ алкил, C₃₋₂₀ циклоалкил или гетероцикл, включающий от 1 до 40 атомов углерода и от 1 до 10 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q представляет собой C₂₋₄ алкинилен.

3. Соединение по п.2, выбранное из группы, состоящей из

3-(трифторметил)-6-{{4-(трифторметил)фенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

2,2-дифтор-2-(6-{{4-(трифторметил)фенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этанол;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{{4-(трифторметил)фенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

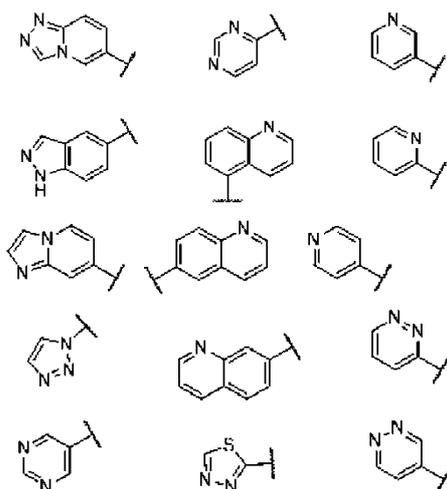
3-фенокси-6-{{4-(трифторметил)фенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{{4-(трифторметокси)фенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина

и

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-{{4-фторфенил}этинил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из



5. Соединение по п.4, выбранное из группы, состоящей из
 6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(трифторметил)-6-[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(трифторметил)-6-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[6-(циклопропилокси)пиридин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридазин-3-ил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^a представляют собой (i) C₆₋₂₀ арил, (ii) -Y-Z-R²⁵-R²³-R²⁰, где Y представляет собой -CF₂- и Z представляет собой O; или (iii) C₁₋₁₅ алкил, возможно замещенный галогеном, гидроксилом, циклопропилом или метокси.
7. Соединение по п.6, выбранное из группы, состоящей из
 i) 3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-фенил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амина;
 3,6-бис-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензолсульфонамида;
 N-(4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}фенил)метансульфонамида;
 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензамида;
 диэтил 3,3'-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,6-диилдибензоата;
 этил 4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоата;
 этил 3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензоата;
 N-(2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}фенил)метансульфонамида;
 N-метил-3-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бензамида и
 N-[5-(трифторметокси)-2-{3-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил}фенил]ацетамида;
 ii) 3-[дифтор(метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(2-метоксиэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(бензилокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(пиридин-4-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 2-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этанола;

- 1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)пропан-2-ола;
 3-{дифтор[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(пиридин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{[5-(2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолина;
 3-[(циклопропилметокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(пиридазин-3-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[1-(4-фторфенил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-метил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[1-(пиридин-2-ил)этокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[1-(4-хлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(пиримидин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[1-(2,4-дихлорфенил)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 1-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]циклобутанола;
 трет-бутил-(2S)-2-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]пирролидин-1-карбоксилата;
 3-{[(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]бензонитрила;
 3-(дифтор{3-[(2-метоксифенил)сульфанил]-2-метилпропокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор(1-{3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}этокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{2-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]этокси}метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{[(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 5-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хинолина;
 3-[1-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)этил]хинолина;
 3-{[2-(2,6-диметилфеноксид)этокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триа-

золо[4,3-а]пиридина;
 3-[дифтор({2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-оксазол-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-2-метилхинолина;
 4-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-2-(трифторметил)хинолина;
 6-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]хиноксалина;
 3-[(бут-2-ин-1-илокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)окси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-метил-2-фенил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси](дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(3,3-дифенилпропокси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{3-(пиримидин-2-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{3-(пиридин-3-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{2-фенил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-циклопропил-2'-[(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метокси)метил]-3,4'-бипиридина;
 3-[(3-(4-циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)бензил}окси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{5-(4-фторфенил)-1,2-оксазол-3-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(дифтор{2-(пиперидин-1-ил)пиридин-4-ил}метокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)метокси](дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{2-(2,6-дифторфенил)этокси}(дифтор)метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{дифтор[(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(2-(6-циклопропилпиридин-3-ил)бензил}окси)(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-[{5-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил}метокси}(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(дифтор{2-(пиридин-3-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(дифтор{2-(1Н-пиразол-1-ил)бензил}окси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

2,2-дифтор-2-[6-(4-феноксифенил)][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(4-хлорфенокси)фенил]-3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[4-(4-фторфенокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-[1,1-дифтор-2-(пиридин-3-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

2-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-N,N-диметилэтанамин;

(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)ацетонитрила;

1,1-дифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ола;

1-циклопропил-2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанол;

этил-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)ацетата;

3-[1,1-дифтор-2-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

1,1-дифтор-2-метил-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}пропан-2-ола;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{2-[(3,4-дифторбензил)окси]-1,1-дифторэтил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(дифтор{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метил)пентан-3-ола;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-2-метилпропан-2-ола;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(2-{3-(4-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил}метокси)-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

1-(2-хлорфенокси)-3-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)пропан-2-ола;

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этокси)-3-(2,5-диметилфенокси)пропан-2-ола;

iii) 7-метил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(3-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(трифторметил)-6-[4-(трифторметил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(2,4-дихлорфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(дифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(3-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

7-метил-6-[3-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(4-трет-бутилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(трифторметил)-6-[4-(триметилсил)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(4-метоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

метил 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензоата;

2-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}пропан-2-ола;

4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензонитрила;

6-[2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(бифенил-4-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(4-фторфенокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(4-хлорфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 2-метил-2-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}пропаннитрила;
 6-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(пропан-2-илсульфонил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[3-(морфолин-4-илметил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(4-этоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(4-трет-бутоксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-{3-[4-(метилпиперазин-1-ил)метил]-4-(трифторметокси)фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N,N-диметил-1-{2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}метанамина;
 2-({2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензил}амино)этанол;
 6-(4-циклопропилфенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(пиазин-2-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(циклопропилокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 8-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 7-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(трифторметил)-6-(3,4,5-триметоксифенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 8-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолина;
 6-(3,5-дифтор-4-феноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(4-фтор-2-нитрофеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(2-фторфеноксифенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(пиридин-4-илокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилина;
 N-(2,2,2-трифторэтил)-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилина;
 6-[4-(фенилсульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(нафталин-1-ил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)анилина;
 6-[2-бром-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[2-(пиридин-3-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилина;
 1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}циклопентанкарбонитрила;
 6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(циклопропилметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 1-(4-(3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)этанона;
 5-(трифторметокси)-8-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]хинолина;
 6-[4-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 (2E)-3-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}бут-2-еннитрила;
 N-метил-2-(трифторметокси)-5-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]бензамида;
 6-[2-(2-метоксиэтокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 {5-(трифторметокси)-2-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]феноксифенил}ацетонитрила;
 6-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(трифторметокси)-3-(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 1-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}циклопропанкарбонитрила;
 6-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 5-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

- 6-[2-этокси-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[2-(пропан-2-илокси)-4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 4-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила;
 6-{4-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-{4-[дифтор(фенил)метокси]фенил}-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 5-хлор-2-(4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил)аминобензонитрила;
 5-(метоксиметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N-метил-N-фенил-4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]анилина;
 (6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-ил}метокси)ацетонитрила;
 4-(дифтор{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]феноксис}метил)бензонитрила;
 4-хлор-N-{4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил}анилина;
 4-фтор-N-(4-[3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]фенил)анилина;
 6-[4-(пентафтор-лямбда-6-сульфанил)фенил]-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-(2-хлор-4-нитрофенил)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.
 8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₆₋₂₀ арил, замещенный галогеном, гидроксилом, метокси, этокси, -OCF₃ или амино.
 9. Соединение по п.8, выбранное из группы, состоящей из
 {6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}уксусной кислоты;
 3-(дифторметил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(пропан-2-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилата;
 N-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксамиды;
 3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин;а;
 3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-амин;а;
 N-{3-метил-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}ацетамида;
 3-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N-{3-метил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил}пропанамида;
 N-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метилметансульфонамида;
 3-(дифторметил)-8-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(бензилокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(циклопропилметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 {6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}метанола;
 3-феноксис-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 2,2,2-трифтор-1-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этанола;
 3-(2-хлор-1,1-дифторэтил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N,N-диметил-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин;а;
 3-(фенилсульфанил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(циклопропилэтинил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 2-метил-4-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}бут-3-ин-2-ола;
 N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)метансульфонамида;
 N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)пиридин-2-карбоксамиды;
 3-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-(2,2,2-трифторэтокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-({4-(трифторметил)бензил}окси)метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{{(4-фторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{{(2-фторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-({2-(трифторметил)бензил}окси)метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{{(2,4-дифторбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-{{(4-хлорбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-({4-(трифторметокси)бензил}окси)метил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 N-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)бензамида;
 3-[(пиридин-2-илметокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;
 3-[(1-фенилэтокси)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{1-[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]этил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{{(2,4-дихлорбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{{(2,4-диметилбензил)окси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{{(5-метилпиридин-2-ил)метокси}метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-[1-(пиридин-2-илметокси)этил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-{[дифтор(пиридин-3-ил)метокси]метил}-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-[3-(трифторметил)фенокси][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

1-(2,2-дифтор-2-{6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил}этил)-3-фенилмочевины;

6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксамид;

3-(2-метилфенокси)-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина и

3-[хлор(дифтор)метил]-6-[4-(трифторметокси)фенил][1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

10. Способ лечения заболевания у млекопитающего, где указанное заболевание выбирают из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабет или диабетическую периферическую нейропатию, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой одно или более заболевание, выбранное из группы, включающей предсердную аритмию, желудочковую аритмию, застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, стенокардию, вызванную физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемию, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, периферическую артериальную болезнь, легочную гипертензию и перемежающуюся хромоту.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что ишемия представляет собой рецидивирующую ишемию, ишемию головного мозга, ишемическую болезнь почек и ишемию, связанную с трансплантацией органов.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что заболевание представляет собой диабет или диабетическую периферическую нейропатию.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что заболевание приводит к одному или более из следующего: невропатической боли, эпилепсии, судорогам или параличу.

15. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабет или диабетическую периферическую нейропатию, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение соединения по любому из пп.1-9 для лечения заболевания у млекопитающего, где указанное заболевание выбирают из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабет или диабетическую периферическую нейропатию.

17. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения фармацевтической композиции для лечения заболевания у млекопитающего, выбранного из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабет или диабетическую периферическую нейропатию.

18. Применение по любому из пп.16 и 17, отличающееся тем, что указанное сердечно-сосудистое заболевание представляет собой одно или более заболевание, выбранное из группы, включающей предсердную аритмию, желудочковую аритмию, застойную сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, острую сердечную недостаточность, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, стенокардию, вызванную физическими нагрузками, застойное заболевание сердца, ишемию, реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, периферическую артериальную болезнь, легочную гипертензию и перемежающуюся хромоту.

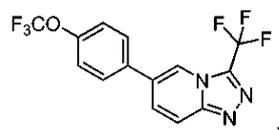
19. Применение по п.18, отличающееся тем, что ишемия представляет собой рецидивирующую ишемию, ишемию головного мозга, ишемическую болезнь почек и ишемию, связанную с трансплантацией органов.

20. Применение по любому из пп.16 и 17, отличающееся тем, что заболевание представляет собой диабет или диабетическую периферическую нейропатию.

21. Применение по любому из пп.16 и 17, отличающееся тем, что заболевание приводит к одному или более из следующего: невропатической боли, эпилепсии, судорогам или параличу.

22. Соединение 6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, имеющее структуру

025824



или его фармацевтически приемлемая соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
