



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108711** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 25/00**

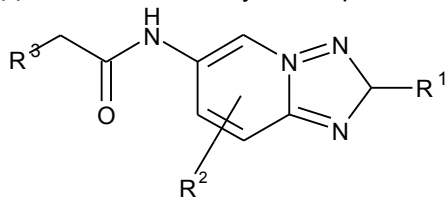
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 04029</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Флор Александр (DE), Грьобке Цбінден Катрін (CH), Кьорнер Маттіас (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.09.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.05.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>11181752.4</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010117926 A1, 14.10.2010 WO 2011072694 A1, 23.06.2011 US 2007155779 A1, 05.07.2007 WO 0117999 A2, 15.03.2001 VERHOEST P. R. ET AL.: "Discovery of a novel class of phosphodiesterase 10A inhibitors and identification of clinical candidate 2-[4-(1-methyl-4-pyridin-4-yl-1H pyrazol-3-yl)-phenoxyethyl]-quinoline (PF-2545920) for the treatment of schizophrenia", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 52, no. 16, 27 August 2009 (2009-08-27), pages 5188-5196, XP002567796, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM900521K [retrieved on 2009-07-24]
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.09.2011</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2014, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2015, Бюл.№ 10</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2012/068203, 17.09.2012</b>	

**(54) СПОЛУКИ ТРИАЗОЛОПІРИДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ PDE10A****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується триазолопіридинів формули (I)



де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  такі, як визначено в описі і формулі винаходу, а також їх фізіологічно прийнятних солей.

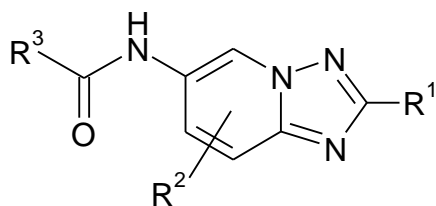
Ці сполуки інгібують PDE10A і можуть застосовуватися як лікарські засоби.

**UA 108711 C2**



Область техніки

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)



(I)

де  $R^1$  є арилом, гетероарилом або  $NR^4R^5$ , при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

$R^2$  є воднем, галогеном або  $C_1$ - $C_7$  алкілом;

$R^3$  є арилом або гетероарилом, при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, гідроксил, галоген,  $-C(O)-NR^6R^7$  і  $-C(O)-O-R^8$ ;

$R^4$  і  $R^5$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

$R^6$  і  $R^7$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

$R^8$  є воднем,  $C_1$ - $C_7$ -алкілом, циклоалкілом;

або до їх фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, даний винахід пропонує спосіб одержання зазначених вище сполук, фармацевтичних препаратів, які містять ці сполуки, а також застосування цих сполук для виготовлення фармацевтичних препаратів.

Суть винаходу

Шизофренія є прогресуючим і пагубним неврологічним захворюванням, яке характеризується епізодичними позитивними симптомами, такими як марення, галюцинації, порушення процесів мислення і психоз, та постійними негативними симптомами, такими як емоційна тупість, порушення уваги і соціальне відчуження, а також порушеннями когнітивної функції (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000). Впродовж десятиліть увагу дослідників було сфокусовано на гіпотезі "дофамінергічній гіперактивності", яка привела до терапевтичних втручань, що включають блокаду дофамінергічної системи (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98, 2000). Даний фармакологічний підхід, хоча і пом'якшує позитивні симптоми у пацієнтів з шизофренією, надає слабкий ефект на негативні і когнітивні симптоми, які є кращими показниками, що дозволяють оцінити функціональний результат (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 174 (suppl. 28): 44-51, 1999). Крім того, сучасне антипсихотичне лікування пов'язане з побічними діями, такими як збільшення ваги, екстрапірамідальні симптоми або дія на метаболізм глюкози і ліпідів, які мають відношення до його неспецифічної фармакології.

Таким чином, досі зберігається необхідність в розробці нових антипсихотиків з покращеною ефективністю і профілем безпеки. Комплементарна модель шизофренії була висунута в середині 1960-х років, і вона заснована на психотоміметичній дії, викликаній блокадою глутаматної системи такими сполуками, як фенциклідин (PCP) і спорідненими агентами (кетамін), які є неконкурентними антагоністами NMDA. Дивно, що у здорових добровольців PCP-індукована психотоміметична дія включає позитивні і негативні симптоми, а також когнітивну дисфункцію, і, таким чином, дуже нагадує шизофренію у пацієнтів (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999).

Циклічні нуклеотиди циклічний аденозин мономонофосфат (cAMP) і циклічний гуанозин мономонофосфат (cGMP) є повсюдно поширеними вторинними месенджерами, відповідальними за передачу біологічної відповіді від різних позаклітинних сигналів, включаючи нейротрансмітери, світло і гормони. cAMP і cGMP регулюють безліч внутріклітинних процесів, зокрема, в нейронах центральної нервової системи, шляхом активації cAMP- і cGMP-залежних

кіназ, які далі фосфорилують білки, що беруть участь в регуляції синаптичної передачі, диференціюванні нейронів та їх виживаності.

Ключовий механізм для контролю внутріклітинного рівня циклічних нуклеотидів і, отже, сигнального шляху циклічних нуклеотидів, опосередкований гідролізом 3',5'-фосфодіестерного зв'язку фосфодіестеразами. Фосфодіестерази (PDEs) є сімейством повсюдно експресуємих ферментів, які кодуються 21 різними генами у людини, при цьому кожен ген кодує декілька варіантів сплайсингу (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179; Manallack, D.T. et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462).

Сімейства фосфодіестераз (PDE) розрізняються за своєю субстратною специфічністю до циклічних нуклеотидів, механізмом регуляції і чутливості до інгібіторів. Крім того, вони різним чином локалізовані в організмі, серед клітин органу, і навіть усередині клітин. Ці відмінності приводять до диференційованої ролі сімейств PDE в різних фізіологічних функціях.

PDE10A є двухсубстратною фосфодіестеразою, що кодується єдиним геном, як повідомлялося в 1999 трьома незалежними дослідницькими групами (Fujishige K., et al., *Eur J Biochem* (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., *Proc Natl Acad Sci USA* (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., *Gene* (1999) 234(1):109-117). PDE10A має унікальну особливість, за порівнянням решти членів мультигенного сімейства, відносно амінокислотної послідовності (779 а.к.), тканеспецифічного профілю експресії, спорідненості до cAMP і cGMP та дії на PDE-активність специфічних та загальних інгібіторів.

Для PDE10A характерний найбільш обмежений розподіл зі всього сімейства PDE, і цей фермент в першу чергу експресується в головному мозку, зокрема, в прилеглому ядрі і дорсальному стріатумі. Крім того, в таламусі, нюховій цибулині, гіпокампі і лобовій частці присутній помірний рівень експресії PDE10A. Вважається, що всі ці долі мозку залучені в патофізіологію шизофренії і психозу, що свідчить про ключову роль PDE10A в цьому пагубному розумовому захворюванні. Поза центральною нервовою системою експресія транскрипту PDE10A спостерігається також і в периферичних тканинах, таких як щитовидна залоза, гіпофіз, інсулін-секретуючі клітини підшлункової залози і сім'яники (Fujishige, K. et al., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485). З іншого боку, експресія білка PDE10A, спостерігається тільки в кишкових гангліях, в сем'яниках і спермі епідидимісу (Coskran T.M., et al., *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54 (11), 1205-1213).

У стріатумі як мПНК, так і білок, експресуються тільки в GABA ( $\gamma$ -аміномасляна кислота)-містячих середніх проєкційних шипикових нейронах, що обумовлює їх привабливість як мішень для лікування захворювань центральної нервової системи (Fujishige, K. et al., *Eur. J. Biochem.* 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., *Brain Res.* 2003, 985, 113-126). Стріарні середні шипикові нейрони є головним сайтом введення і першим сайтом для інтеграції інформації в каналі базальних гангліях головного мозку ссавців. Базальні ганглії є послідовністю зв'язаних між собою підкіркових ядер, які інтегрують обширний кортикальний вхідний потік за допомогою дофамінергічної сигнальної системи в планові і виконувани значущі рухові образи і когнітивні профілі, пригнічуючи при цьому небажані або неістотні образи (Graybiel, A.M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509-R511 (2000)).

Папаверин, відносно специфічний інгібітор PDE10A, і PDE10A-нокаутовані миші були використані для дослідження фізіології цього ферменту і можливої терапевтичної користі інгібування PDE10A. Інгібування цього ферменту, фармакологічно або шляхом руйнування гена, викликає зменшення активності і понижений відгук на психомоторні стимулятори. Інгібування також знижує умовну реакцію уникнення, поведінкову реакцію, яка є ознакою клінічної антипсихотичної активності (Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385).

Крім того, інгібування PDE10A володіє потенціалом до поліпшення негативних і когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією. Дійсно, було показано, що папаверин пом'якшує дефіцит здібності до навчання з екстрамірним зрушенням, індукований у щурів шляхом суб-хронічної дії за допомогою PCP, тваринної моделі гіпофункції рецептора NMDA (Rodefer, J.S., et al., *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2, 1070-1076). Крім того, у PDE10A2-дефіцитних мишей спостерігалася збільшення соціальної взаємодії (Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556).

Захворювання, які можна лікувати за допомогою інгібіторів PDE10A, включають, без обмеження, захворювання, які імовірно опосередковані частково дисфункцією базальних ядер, інших частин центральної нервової системи та інших PDE10A-експресуючих тканин. Зокрема, можна лікувати захворювання, при яких інгібування PDE10A може надавати терапевтичну дію.

Такі захворювання включають, без обмеження, конкретні психічні розлади, такі як шизофренія, позитивні, негативні та/або когнітивні симптоми, пов'язані з шизофренією,

маревний розлад або інтоксикаційний психічний розлад, тривожні розлади, такі як панічний розлад, синдром нав'язливих станів, гострий стресовий розлад або загальний тривожний розлад, синдром нав'язливих станів, наркозалежність, рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона або синдром неспокійних ніг, розладу з дефіцитом пізнавальної здатності, такі як хвороба Альцгеймера або мультиінфарктна деменція, розлади настрою, такі як депресія або біполярні розлади, або психоневрологічні стани, такі як психоз, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги (СГДУ) або супутні розлади уваги.

Сполуки за даним винаходом можна також застосовувати для лікування діабету і пов'язаних з ним розладів, таких як огрядність, за допомогою регулювання cAMP-опосередкованої сигнальної системи.

Інгібітори PDE10A можуть бути також корисні для запобігання апоптозу нейронів при підвищенні рівнів cAMP і cGMP і, таким чином, можуть мати протизапальні властивості. Нейродегенеративні розлади, які можна лікувати за допомогою інгібіторів PDE10A, включають, без обмеження, хворобу Альцгеймера, хворобу Гентінгтона, хворобу Паркінсона, множинний склероз, інсульт або пошкодження спинного мозку.

За допомогою cAMP і cGMP інгибується зростання ракових клітин. Тому, у зв'язку з підвищенням рівня cAMP і cGMP, інгібітори PDE10A можна застосовувати також для лікування різних твердих пухлин і гематологічних новоутворень, таких як нирково-клітинний рак або рак молочної залози.

Докладний опис даного винаходу

Якщо не зазначене інше, нижче слідує визначення представлені як наочне уявлення і визначають значення і межі різних термінів, які використовуються в даному тексті при описі даного винаходу.

Слід зазначити, що форми однини, використовувані в описі і формулі винаходу, включають посилання на форму множини, якщо з контексту однозначно не виходить інше.

У тих випадках, коли зазначено число замісників, термін "один або більше" позначає від одного замісника до максимально можливого числа замісників, тобто заміщення одного атома водню і аж до заміщення всіх атомів водню замісниками.

Термін "можливий" або "можливо" означає, що описується далі подія або обставина може, але не обов'язково, мати місце, і що такий опис включає приклади, в яких така подія або обставина має місце, а також приклади, в яких воно відсутнє.

Термін "галоген" позначає фтор, хлор, бром та йод, зокрема, фтор, хлор і бром.

Термін "алкіл" позначає моновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу, що включає від 1 до 12 атомів водню. У окремих здійсненнях алкіл містить від 1 до 7 атомів водню, і, в окремому випадку, від 1 до 4 атомів водню. Приклади алкільних груп включають метил, Етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил або трет-бутил.

Термін "ароматичний" відповідає загальноприйнятому поняттю ароматичності, визначеному в літературі, зокрема, в IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

Термін "циклоалкіл" позначає моновалентну насичену моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, що включає від 3 до 10 кільцевих атомів водню. В окремих здійсненнях циклоалкіл позначає моновалентну насичену моноциклічну вуглеводневу групу, що включає від 3 до 8 кільцевих атомів водню. Поняття «біциклічна» означає, що така система складається з двох насичених карбоциклів, що мають один або більше загальних атомів водню. Зокрема, циклоалкільні групи є моноциклічними. Прикладами моноциклічної циклоалкільної групи є циклопропіл, циклобутил, циклопентіл, циклогексил або циклогептил. Прикладами біциклічної циклоалкільної групи є біцикло[2.2.1]гептил, або біцикло[2.2.2]октил.

Термін "алкокси" позначає групу формули -O-R', де R' є алкільною групою. Приклади алкоксигруп включають метокси-, етокси-, ізопропокси- і трет-бутоксигрупу.

Термін "галогеналкіл" позначає алкільну групу, в якій щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщений однаковими або різними атомами галогену, зокрема, атомами фтору. Приклади галогеналкільних груп включають монофтор-, дифтор- або трифтор-метил, -етил або -пропіл, наприклад 3,3,3-трифторпропіл, 2-фторетил, 2,2,2-трифторетил, фторметил або трифторметил. Термін "пергалогеналкіл" позначає алкільну групу, в якій всі атоми водню алкільної групи заміщені однаковими або різними атомами галогену.

Термін "арил" позначає моновалентну ароматну карбоциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему, що включає від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають феніл і нафтил.

Термін "аміно" позначає моновалентну групу, яка містить атом азоту з двома атомами водню (що представляється як -NH<sub>2</sub>).

Термін "оксо", у випадку якщо він відноситься до замісників при гетероциклоалкільній групі, означає, що атом кисню приєднаний до гетероциклоалкільного кільця. При цьому "оксо"-група може або заміщати два атоми водню при атомі вуглецю, або може бути просто приєднана до атома сірки, так щоб сірка була присутня в окисленій формі, тобто несла один або два атоми кисню.

Термін "гетероциклоалкіл" позначає моновалентну насичену або частково ненасичену моно- або біциклічну кільцеву систему, що включає від 3 до 9 кільцевих атомів, зокрема 1, 2 або 3 кільцевих гетероатоми, вибрані з N, O і S, при цьому кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецем. В окремих здійсненнях, гетероциклоалкіл є моновалентною насиченою моноциклічною кільцевою системою, що включає від 4 до 7 кільцевих атомів, зокрема 1, 2 або 3 кільцевих гетероатоми, вибрані з N, O і S, при цьому кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецем. Прикладами моноциклічних насичених гетероциклоалкільних груп є азиридиніл, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, тіазолідиніл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксотіоморфолін-4-іл, азепаніл, діазепаніл, гомопіперазиніл або оксазепаніл. Прикладами біциклічних насичених гетероциклоалкільних груп є 8-аза-біцикло[3.2.1]октил, хінкулідиніл, 8-окса-3-аза-біцикло[3.2.1]октил, 9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл, 3-окса-9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл або 3-тіа-9-аза-біцикло[3.3.1]ноніл. Прикладами частково ненасичених гетероциклоалкільних груп є дигідрофурил, імідазолініл, дигідрооксазоліл, тетрагідропіридиніл або дигідропіраніл.

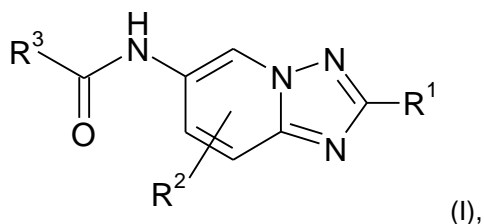
Термін "гетероарил" позначає моновалентну ароматну гетероциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему, що включає від 5 до 12 кільцевих атомів, в т.ч. 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S, при цьому кільцеві атоми, що залишилися, є вуглецем. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, азепініл, діазепініл, ізоксазоліл, бензофураніл, ізотіазоліл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, ізобензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензооксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл або хіноксалиніл.

Сполуки формули (I) можуть давати фармацевтично прийнятні солі. Прикладами таких фармацевтично прийнятних солей є солі сполук формули (I) з фізіологічно сумісними мінеральними кислотами, такими як хлороводородна кислота, сірчана кислота, сірчиста кислота або фосфорна кислота; або з органічними кислотами, такими як метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, оцтова кислота, молочна кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, янтарна кислота або саліцилова кислота. Термін "фармацевтично прийнятні солі" позначає такі солі. Сполуки формули (I), які включають кислотну групу, таку як, наприклад, COOH-групу, можуть також давати солі з основами. Прикладами таких солей є солі лужних металів, лужно-земельних металів і амонію, такі як, наприклад, солі Na, K, Ca і триметиламонію. Термін "фармацевтично прийнятні солі" також позначає подібні солі. Такими солями є, зокрема, солі, одержані додаванням кислоти.

Термін "фармацевтично прийнятні ефіри" охоплює похідні сполук формули (I), в яких карбокси-група перетворена на складноефірну групу. Прикладами відповідних ефірів є ефіри, що включають наступні групи: нижчий алкіл, нижчий гідроксиалкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, нижчий аміноалкіл, моно- або ди-нижчий алкіл-аміно-нижчий-алкіл, морфолін-нижчий алкіл, піролідін-нижчий алкіл, піперидин-нижчий алкіл, піперазин-нижчий алкіл, нижчий алкіл-піперазин-нижчий алкіл і аралкіл. Зокрема, такими ефірами є метилові, етилові, пропілові, бутилові і бензилові ефіри. Термін "фармацевтично прийнятні ефіри", крім того, охоплює сполуки формули (I), в яких гідроксигрупи перетворені на їх відповідні ефіри з неорганічними або органічними кислотами, такими як азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, янтарна кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і тому подібне, які не токсичні для живих організмів.

Слід розуміти, що сполуки загальної формули (I) за даним винаходом можна дериватизувати за функціональними групами з одержанням похідних, здатних перетворюватися назад в початкову сполуку *in vivo*.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)



де  
 $R^1$  є арилом, гетероарилом або  $NR^4R^5$ , при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил  
 5 може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

$R^2$  є воднем, галогеном або  $C_1$ - $C_7$  алкілом;

$R^3$  є арилом або гетероарилом, при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил може  
 10 містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає:  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, гідроксил, галоген,  $-C(O)-NR^6R^7$  і  $-C(O)-O-R^8$ ;

$R^4$  і  $R^5$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, спільно з атомом азоту, до якого  
 вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників,  
 незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  
 $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

15  $R^6$  і  $R^7$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, спільно з атомом азоту, до якого  
 вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників,  
 незалежно вибраних з групи, що включає: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу і  
 $C_1$ - $C_7$ -галогеналкіл;

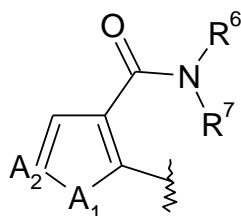
$R^8$  є воднем,  $C_1$ - $C_7$ -алкілом, циклоалкілом;

20 або до їх фармацевтично прийнятних солей

В окремому здійсненні даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^1$  є фенілом,  
 піридинілом, тіазолілом або  $NR^4R^5$ , де  $R^4$  і  $R^5$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $R^4$  і  $R^5$  спільно з  
 атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинілове або морфолінінове кільце.

Ще в одному окремому здійсненні даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^2$  є  
 25 воднем.

Ще в одному здійсненні даний винахід відноситься до сполук формули (I), де  $R^3$  є:



де:

30  $A_1$  є  $NR^9$ ,

$A_2$  є  $NR^{9'}$ ,

$R^6$  і  $R^7$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілу, при цьому обидва, можливо,  
 містять від 1 до 3 замісників, незалежно вибрані з галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  
 $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу;

35  $R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, що  
 складається з 4-7 кільцевих атомів, що включають 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибраних з N  
 і O, при цьому такий гетероциклоалкіл, можливо, містить від 1 до 3 замісників, незалежно  
 вибраних з галогена,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу,

$R^9$  і  $R^{9'}$  незалежно вибрані з водню,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу.

40 Ще одне окреме здійснення відноситься до сполук формули (I), де:

$R^6$  і  $R^7$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілу,

$R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, піролідиніл і  
 морфолініл, які, можливо, містять від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що  
 включає: галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупу і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкіл.

45  $R^9$  вибраний з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу, краще з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,

$R^{9'}$  вибраний з водню і  $C_1$ - $C_3$ -алкілу, краще з водню.

Конкретні сполуки формули (I) вибрані з групи, в яку включені:

2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-амід-2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2H-піразол-

- 3-карбонової кислоти  
1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонова кислота
- (2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 5 4-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(тиазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід
- 1-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід
- 10 (2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 4-(етилметиламід)-3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 15 (2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 4-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід
- 20 N4-циклопропіл-N4,1-диметил-N5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-4,5-дикарбоксамід
- 1-метил-N-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-4-(піролідін-1-карбоніл)-1H-піразол-5-карбоксамід
- (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 25 (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(азетидин-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 30 4-(етилметиламід)-3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 35 (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 40 (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 3-[(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]-4-(етилметиламід)2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 45 4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 6-циклопропіл-3-метокси-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)піразин-2-карбоксамід
- 50 (2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- (2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(піролідін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- (2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(азетидин-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти
- 55 3-[(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]-4-(етилметиламід)2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 4-діетиламід-3-[(2-діетиламіно-1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти
- 60 4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]2-метил-



2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-

2H-піразол-3-карбонової кислоти

(2-піролідін-1-іл-1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-

5 піразол-3-карбонової кислоти

(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2H-  
піразол-3-карбонової кислоти

4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-  
метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

10 4-(етилметиламід)-3-[(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-2H-  
піразол-3,4-дикарбонової кислоти

4-діетиламід-3-[(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-2H-піразол-  
3,4-дикарбонової кислоти

15 4-діетиламід-3-[(2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-  
2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

[2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-  
карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти

4-(етилметиламід)-3-[(2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід}2-  
метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

20 4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-  
амід} 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

[2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(піролідін-1-  
карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти

[2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-

25 2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти.

Інші окремі приклади сполук формули (I) вибрані з групи, в яку включені:

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-  
3-карбонової кислоти

1-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-  
30 5-карбоксамід

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-  
піразол-3-карбонової кислоти

(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-  
піразол-3-карбонової кислоти

35 (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-  
2H-піразол-3-карбонової кислоти

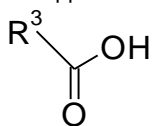
4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]2-  
метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти

(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-  
40 піразол-3-карбонової кислоти

4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]2-  
метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти.

Даний винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), визначених  
вище, що включає:

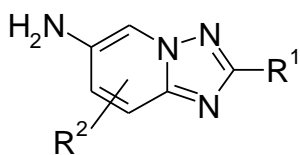
45 а) введення в реакцію сполуки формули (2)



(2)

із

б) сполукою формули (3)



(3)

50 де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  такі, як визначено вище, і, за бажанням, переведення цих сполук в їх  
фармацевтично прийнятні солі.

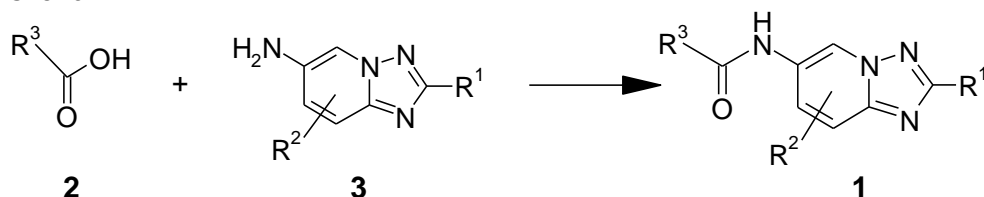
Реакцію, описану вище, можна проводити в умовах, розкритих в описі і прикладах, або в умовах, добре відомих фахівцям в даній області техніки.

Сполуки формули (2) і (3) можна одержувати способами, відомими в даній області техніки, або описаними нижче, або аналогічними їм.

Даний винахід відноситься також до сполук формули (1), розкритих вище в даному тексті, якщо вони одержані способом, описаним вище.

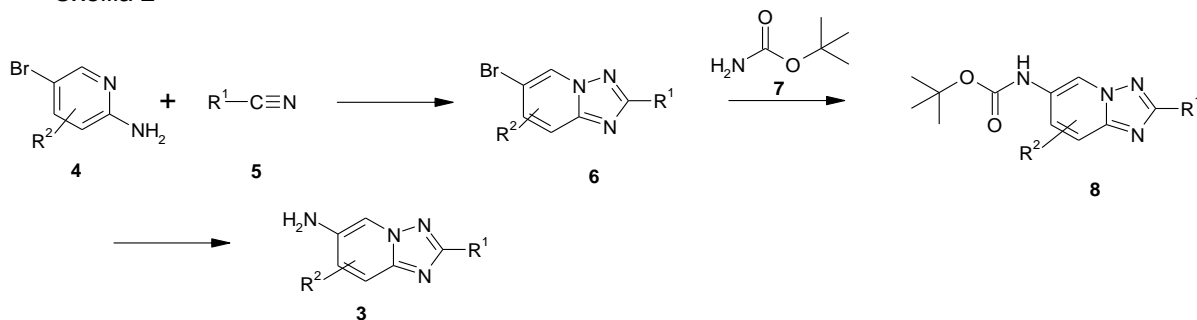
Сполуки формули 1 можна одержати з будівельних блоків 2 і 3 за Схемою 1. Таке перетворення, загальновідоме як амідне поєднання, можна здійснювати декількома шляхами. Згідно одному способу, кислоту 2 активують зшиваючим агентом, таким як тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (TBTU) або пропілфосфоновий ангідрид, і перетворюють додаванням аміну 3 в цільовий продукт 1. Згідно іншому способу, кислоту 2 активують за рахунок переведення в хлорид кислоти, наприклад в ході реакції з тіонілхлоридом. Хлорид кислоти потім перетворюють на цільовий продукт 1 додаванням аміну 3. Як правило, додають основу, наприклад диізопропілетиламін (DIPEA), щоб зв'язувати HCl, що виділяється.

Схема 1



Сполуки формули 3 можна одержати за Схемою 2. Відповідним чином заміщені 2-амінопіридин 4 вводять в реакцію з відповідним чином заміщеним нітрилом 5, 1,10-фенантроліном моногідратом і бромідом міді (I) з утворенням сполуки 6. Сполуку 6 потім вводять в реакцію із сполукою 7, такою як трет-бутилкарбамат, з одержанням сполуки 8. Далі сполуку 8 перетворюють на амін 3 способами, добре відомими в даній області техніки. Сполуки 4, 5 і 7 або є у продажу, або їх можна одержати способами, добре відомими в даній області техніки.

Схема 2



Стадія 1: 1,10-фенантролін моногідрат, бромід міді (I)

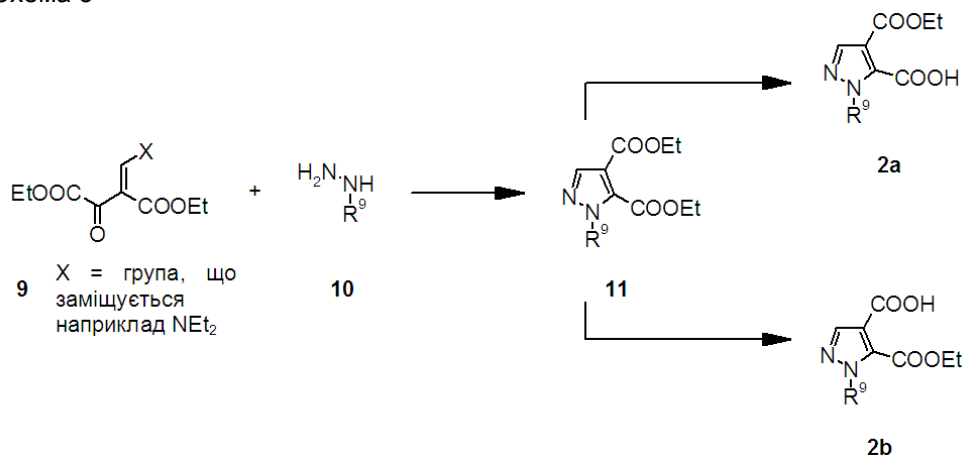
Стадія 2: карбонат цезію, тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен, діоксан

Стадія 3: Хлороводородна кислота (5 M) в діетиловому ефірі

Сполуки формули 2, де R<sup>3</sup> є похідним піразолілкарбонової кислоти, можна одержати згідно Схемі 3. Сполуку 9 вводять в реакцію з гідразином 10 або його сіллю, з одержанням піразолу 11 (за аналогією із способом, запропонованим в літературі: A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498).

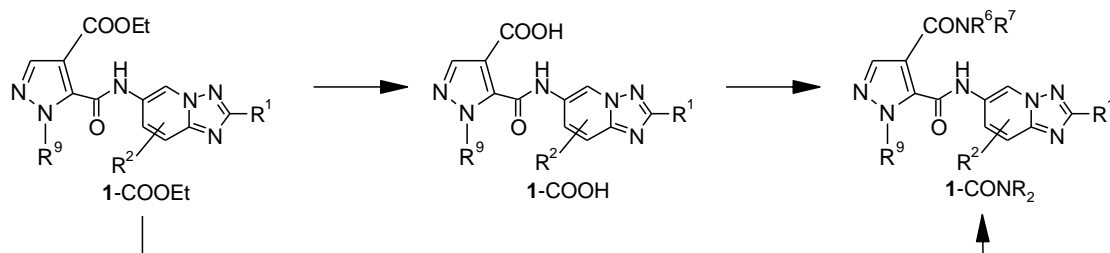
Селективне моно-омилання діефіру 11 дає, залежно від умов реакції, сполуку 2a або її ізомер, сполуку 2b.

Схема 3



Сполуки формули 1, де  $\text{R}^3$  є  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -алкоксикарбоніл-заміщеним гетеро-ароматичним кільцем, можна далі перетворювати за Схемою 4. Наприклад, сполуки загальної формули 1-COOEt можна обмилувати відповідними способами, наприклад реакцією з LiOH, з одержанням 1-COOH. Шляхом активації відповідним реагентом, таким як TBTU, 1-COOH можна переводити за допомогою первинного або вторинного аміну в 1-CONR<sub>2</sub>. Як варіант, 1-COOEt можна безпосередньо перетворити в 1-CONR<sub>2</sub>, наприклад реакцією з аміном, таким як метиламін.

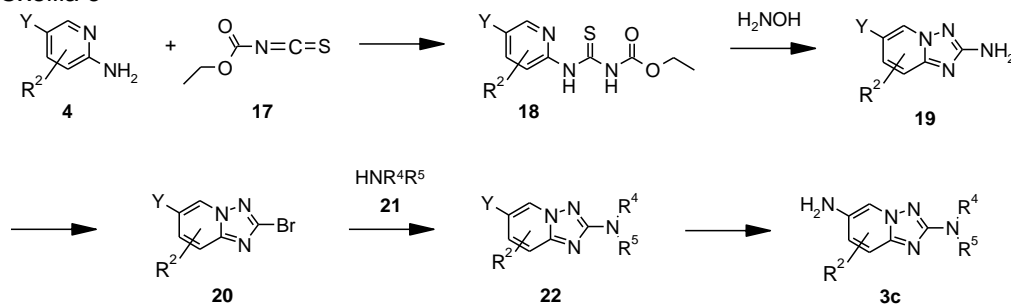
Схема 4



Як варіант, сполуки формули 3, де  $\text{R}^1$  є  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , можна одержати за Схемою 5. Відповідним чином заміщений 2-амінопіридин 4 вводять в реакцію з етоксикарбонілізотіоціанатом 17 з утворенням тіосечовини 18, яку можна циклізувати за допомогою гідроксиламіну і відповідної основи, такої як діізопропілетиламін, до сполуки формули 19. Його можна перетворювати способами, добре відомими в даній області техніки, в сполуку 22 і далі в цільовий амін формули 3с. Наприклад, сполуки формули 19 можна обробляти нітритом, таким як нітрит натрію, або алкілнітриту, такого як трет-бутилнітрит, і броміду, такого як бромід міді(II) або бензилтриетиламоній бромід, у відповідному розчиннику, такому як ацетонітрил або бромоформ, з утворенням броміду 20. Бромід 20 далі можна обробляти аміном формули 21 у відповідному розчиннику, такому як THF або етанол. До реакційної суміші можна додавати основу, наприклад діізопропілетиламін (DIPEA).

2-Аміно-5-бромпіримидин, етоксикарбоніл-ізотіоціанат і гідроксиламін є у продажу; аміни 21 або є у продажу, або їх можна одержати способами, добре відомими в даній області техніки.

Схема 5



Всі реакції зазвичай проводять у відповідному розчиннику і в атмосфері аргону або азоту.

Відповідні солі з кислотами можна одержати стандартними способами, відомими фахівцям в даній області техніки, наприклад шляхом розчинення сполуки формули (I) у відповідному розчиннику, такому як наприклад діоксан або THF, і додавання належної кількості відповідної кислоти. Ці продукти зазвичай можна виділити фільтрацією або хроматографією. Переведення

сполуки формули (I) у фармацевтично прийнятну сіль з основою можна здійснити шляхом обробки такої сполуки за допомогою такої основи. Один з можливих способів одержання такої солі є, наприклад, додавання  $1/n$  еквівалентів основній солі, такої як, наприклад  $M(OH)_n$ , де  $M$  є металом або катіоном амонія, а  $n$  є числом гідроксидних аніонів, до розчину сполуки у відповідному розчиннику (наприклад етанол, суміш етанол-вода, суміш тетрагідрофуран-вода) і видалення розчинника випаровуванням або ліофілізацією.

Переведення сполук формули (I) у фармацевтично прийнятні ефіри можна здійснити, наприклад, шляхом обробки відповідної карбокси-групи, присутньої в молекулі, відповідним спиртом за допомогою, наприклад, конденсуючого реагенту, такого як бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафтормонофосфат (BOP), N,N-дициклогексилкарбодіімід (DCC), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDCI) або O-(1,2-дигідро-2-оксо-1-піридил)-N,N,N,N-тетра-метилуроній-тетрафторборат (TPTU), або прямою реакцією з відповідним спиртом в кислотних умовах, наприклад, у присутності сильної мінеральної кислоти, такий як хлороводородна кислота, сірчана кислота і тому подібне. Сполуки, що містять гідроксильну групу, можна переводити в ефіри за допомогою відповідних кислот аналогічними способами.

Якщо одержання не описане в прикладах, сполуки формули (I), а також всі проміжні продукти можна одержати аналогічними способами або способами, представленими вище. Початкові речовини є у продажу, відомі в даній області техніки або їх можна одержати способами, відомими в даній області техніки або аналогічними їм.

Як вже зазначалося вище, виявили, що нові сполуки за даним винаходом інгібують активність PDE10A. Тому сполуки за даним винаходом можна застосовувати, як окремо, так і у поєднанні з іншими ліками, для лікування та/або профілактики захворювань, які можна модулювати за допомогою інгібіторів PDE10A. Такі захворювання включають, без обмеження, конкретні психічні розлади, такі як шизофренія, позитивні, негативні та/або когнітивні симптоми, пов'язані з шизофренією, маревний розлад або інтоксикаційний психічний розлад, тривожні розлади, такі як панічний розлад, синдром нав'язливих станів, гострий стресовий розлад або загальний тривожний розлад, наркозалежність, рухові розлади, такі як хвороба Паркінсона або синдром неспокійних ніг, розладу з дефіцитом пізнавальної здатності, такі як хвороба Альцгеймера або мультиінфарктна деменція, розлади настрою, такі як депресія або біполярні розлади, або психоневрологічні стани, такі як психоз, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги (СГДУ) або супутні розлади уваги. Іншими розладами є діабет і супутні розлади, такі як цукровий діабет 2 типу, нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона, хвороба Паркінсона, множинний склероз, інсульт або пошкодження спинного мозку, тверді пухлини і гематологічні новоутворення, такі як нирково-клітинна карцинома або рак молочної залози.

Таким чином, даний винахід відноситься також до сполук, описаних вище, для застосування як терапевтично активної речовини.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що включають сполуку, описану вище, і терапевтично інертний носій.

У іншому здійсненні, даний винахід відноситься до застосування сполуки, описаної вище, для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративного розладу, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Ще в одному здійсненні, даний винахід відноситься до застосування сполуки, описаної вище, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому

гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Даний винахід відноситься також до сполуки, описаної вище, для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Крім того, даний винахід відноситься до сполуки, описаної вище, якщо вона одержана способом, описаним вище.

В іншому здійсненні даний винахід відноситься до способу лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози, що включає введення ефективної кількості сполуки, описаної вище.

Окремим призначенням є профілактика та/або лікування шизофренії. Ще одним окремих призначенням є профілактика та/або лікування позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що включають сполуки формули (I), розкриті вище в даному тексті, і терапевтично інертний носій.

Як зазначено вище, було виявлено, що нові сполуки за даним винаходом інгібують активність PDE10A. Тому сполуки за даним винаходом можна застосовувати, окремо або у поєднанні з іншими ліками, для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Ще в одному здійсненні даний винахід відноситься до застосування сполуки за даним винаходом для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Даний винахід відноситься також до сполуки, описаної вище, для лікування або

профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирково-клітинної карциноми або раку молочної залози.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю і тому можуть існувати у вигляді суміші енантіомерів, суміші стереоізомерів або оптично чистих сполук. Сполуки формули (I) включають все діастереомери, таутомери, рацемати та їх суміші.

Конкретні сполуки формули (I) описані в прикладах у вигляді індивідуальних сполук, а також фармацевтично прийнятних солей, а також фармацевтично прийнятних ефірів. Крім того, замісники, які зустрічаються в окремих прикладах, описаних нижче, індивідуально складають окремі здійснення даного винаходу.

Фармацевтичні композиції та їх введення

В іншому здійсненні запропоновані фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуки за даним винаходом і терапевтично інертний носій, розчинник або ексципієнт, а також способи застосування сполук за даним винаходом для виготовлення таких композицій і лікарських засобів. Наприклад, можна приготувати лікарську форму із сполуками формули (I) шляхом її змішування при кімнатній температурі при відповідному значенні pH і при бажаному ступені чистоти, з фізіологічно прийнятними носіями, тобто, носіями, які не токсичні для реципієнта в дозуваннях і концентраціях, вживаних в галеновій формі для введення. Значення pH лікарської форми головним чином залежить від конкретного застосування і концентрації сполуки, але переважно у будь-якому випадку знаходиться в інтервалі від 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполука формули (I) присутня у складі форми в ацетатному буфері при pH 5. В іншому здійсненні сполуки формули (I) стерильні. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої лікарської форми або у вигляді водного розчину.

Виготовлення лікарських форм з композиціями, їх дозування і введення здійснюють відповідно до належної медичної практики. Фактори, які слід враховувати в даному контексті, включають конкретний розлад, на який направлене лікування, конкретного ссавця, якому проводять лікування, клінічний стан конкретного пацієнта, причину розладу, сайт доставки діючої речовини, спосіб введення, схему введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. "Ефективна кількість" сполуки, яку потрібно ввести, буде визначена виходячи з цих міркувань, і воно є мінімальною кількістю, яка необхідна для інгібування PDE10 і контролю сигнального шляху, опосередкованого cAMP. Наприклад, така кількість може бути менше кількості, яка токсична для нормальних клітин або ссавця в цілому.

В одному прикладі фармацевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом вводять парентерально, в дозі, яка знаходиться в діапазоні приблизно 0.01-100 мг/кг, як варіант, приблизно 0.1-20 мг/кг маси тіла пацієнта на добу, при цьому початковий діапазон дозувань сполуки зазвичай складає 0.3-15 мг/кг/доба. В іншому здійсненні, оральні дозовані лікарські форми, такі як пігулки і капсули, переважно містять приблизно 25-100 мг сполуки за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом можна вводити будь-яким зручним способом, включаючи оральне, місцеве (в т.ч. трансбукальне і сублінгвальне), ректальне, вагинальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньочеревинне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне, епідуральне та інтраназальне, а також, в цілях місцевого лікування, внутрішньоосередкове введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоаортальне, внутрішньочеревинне або підшкірне введення.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі для введення, наприклад, у вигляді пігулок, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів і тому подібне. Такі композиції можуть містити компоненти, які зазвичай застосовуються у фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, об'ємотвірні агенти і додаткові діючі речовини.

Типову лікарську форму виготовляють шляхом змішування сполуки за даним винаходом з

носієм або ексципієнтом. Відповідні носії та ексципієнти добре відомі фахівцям в даній області техніки і детально описані, наприклад, в наступних джерелах: Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Такі лікарські форми можуть також включати один або більше буферних агентів, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, зволожуючих агентів, лубрикантів, емульгаторів, суспендуєчих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, ковзаючих речовин, допоміжних речовин для виробничого процесу, барвників, підсолоджувачів, ароматів, ароматизаторів, розчинників та інших відомих домішок для забезпечення належної форми випуску ліків (тобто, сполука за даним винаходом або її фармацевтичній композиції) або допоміжного засобу при виготовленні фармацевтичного продукту (тобто, лікарського засобу).

Прикладом відповідної оральної лікарської форми є пігулка, що містить приблизно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг або 500 мг сполуки за даним винаходом, об'єднаної приблизно з 90-30 мг безводної лактози, приблизно 5-40 мг кароскармелози натрію, приблизно 5-30 мг полівінілпіролідону (PVP) K30 і приблизно 1-10 мг стеарату магнію. Порошкоподібні інгредієнти спочатку змішують разом, а потім змішують з розчином PVP. Одержану композицію можна висушити, гранулювати, змішати із стеаратом магнію і пресувати у форму пігулки за допомогою стандартного устаткування. Приклад аерозольної лікарської форми можна одержати шляхом розчинення, наприклад, 5-400 мг сполуки за даним винаходом, у відповідному буферному розчині, наприклад в монофосфатному буфері, і, за бажанням, додавання агента для регуляції тоничності, наприклад солі, такий як хлорид натрію. Такий розчин можна фільтрувати, наприклад, через фільтр з розміром пір 0.2 мікрон, для видалення домішок і забруднень.

Таким чином, здійснення даного винаходу включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), або її стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль. Ще одне здійснення включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), або її стереоізомер, або ж її фармацевтично прийнятну сіль, разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Нижче наступний тест проводили з метою визначення активності сполук за даним винаходом. Активність PDE10 сполук за даним винаходом визначали за допомогою методу, заснованого на сцинтиляційному аналізі зближення (SPA), по аналогії з описаним раніше (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707).

Аналіз повнорозмірної PDE10A людини проводили на 96-лункових мікропланшетах. Реакційна суміш об'ємом 50 мкл містила 20 mM HEPES pH=7.5 /10 mM  $MgCl_2$ /0.05 мг/мл BSA (Sigma кат. № A-7906), 50 nM cGMP (Sigma, кат. № G6129) і 50 nM [ $^3H$ ]-cGMP (GE Healthcare, кат. № TRK392 S.A. 13.2 Ки/ммоль), 3.75 нг/лунку фермента PDE10A (Enzo Life Science, Лаузен, Швейцарія, кат. № SE-534), включаючи або не включаючи специфічну тестовану сполуку. Використовували діапазон концентрацій потенційного інгібітору для одержання даних для розрахунку концентрації інгібітору, що дає 50% ефект (наприклад  $IC_{50}$ , концентрація конкурента, інгібуюча активність PDE10A на 50%). Тестували неспецифічну активність без ферменту. Реакцію ініціювали додаванням розчину субстрата (cGMP і [ $^3H$ ]-cGMP) і залишали для розвитку реакції на 20 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням 25 мкл сцинтиляційних кульок YSi-SPA (GE Healthcare, кат. № RPNQ0150) у 18 мм розчині сульфату цинку (стоп-реагент). Струшували протягом 1 години, після чого планшет центрифугували протягом 1 хвилини при 170 g для осадження кульок. Після цього вимірювали радіоактивність на сцинтиляційному зчитувачі для планшетів Perkin Elmer TopCount.

Для сполук формули (I) характерна величина  $IC_{50}$  нижче 10 мкм, зокрема, нижче 5 мкм, в окремих випадках, нижче 1 мкм. Нижче у наступній таблиці представлені дані для деяких прикладів.

Приклад	PDE10A інгібування IC50 [нМ]	Приклад	PDE10A інгібування IC50 [нМ]
1	47,3	23	25.0
2	1,2	24	5.3
3	0,6	25	17
4	7,9	26	21.8
5	2,5	27	3.3
6	1,5	28	3.3
7	2,2	29	9.9
8	0,9	30	19.1
9	13,2	31	2.3
10	43,6	32	2.5
11	6,7	33	0.8
12	17,9	34	1.2
13	15,4	35	1.0
14	63,8	36	1.9
15	23,1	37	3.5
16	30,8	38	29.4
17	26,5	39	23.1
18	7,2	40	17.0
19	36,0	41	3.5
20	8,2	42	7.5
21	28,6	43	4.9
22	33,5		

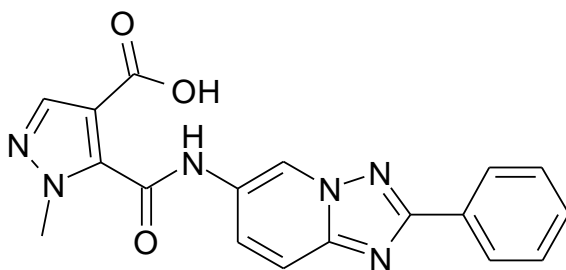
Проводили тест Еймса у форматі скороченої версії стандартної передінкубації тесту Еймса і адаптованою із способу, описаного раніше (Kado et al.), з деякими модифікаціями, наприклад: Maron. D.m., B.n. Ames (1983). Огляди методів за тестами мутагенності Сальмонелли представлені в наступних джерелах: Mutation Research, 113, 173-215. N.y. Kado, D. Langley and E. Eisenstadt. A simple modification of the Salmonella liquid-incubation assay. Increased sensitivity for detecting mutagens in human urine, Mutat Res 121 (1983) 25-32.

Нижче наступні приклади служать наочним представленням даного винаходу в більш деталізованому вигляді. При цьому мається на увазі, що вони ніяким чином не обмежують об'єм винаходу.

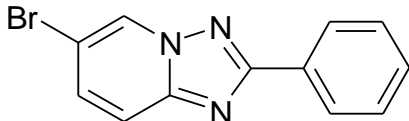
Приклади

Приклад 1

1-Метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



а) 6-Бром-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

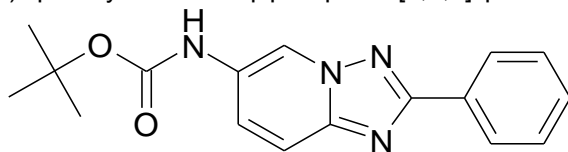


Суміш 5-бромпіридин-2-аміну (2 г, 11,6 ммоль), бензонітрилу (26,2 г, 26,1 мл, 254 ммоль), 1,10-фенантроліну моногідрату (115 мг, 578 мкмоль) і броміду міді (I) (82,9 мг, 578 мкмоль) поміщали в двохгорлову колбу на 100 мл. Суміш нагрівали до 135°C при обережному барботуванні повітря через суміш протягом 2 діб. Додавали ще одну порцію броміду міді (I)



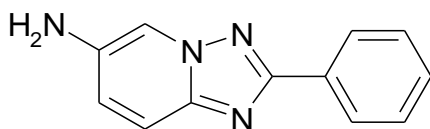
(82,9 мг, 578 мкмоль) і 1,10-фенантроліну моногідрату (115 мг, 578 мкмоль), і барботування і нагрівання продовжували ще в перебіг 8 годин. Розчинник випаровували. В результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії на колонці з 20 г силікагелю з використанням суміші гептан/етилацетат 10-50% в якості елюента і випаровування розчинників одержували 6-бром-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (1,19 г, 38%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мр.: 146°C. MS: m/z=274/276 (M+H<sup>+</sup>).

б) трет-Бутиловий ефір 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти



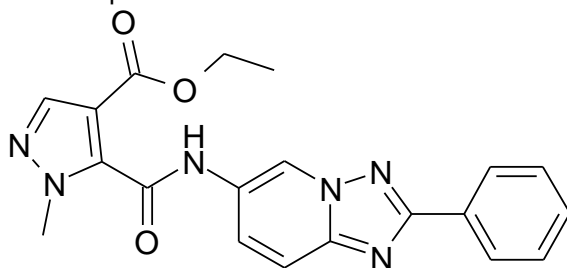
Суміш 6-бром-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (1,19 г, 4,34 ммоль), трет-бутил-карбамату (610 мг, 5,21 ммоль) і карбонату цезію (1,98 г, 6,08 ммоль) в 1,4-диоксані (30 мл) барботували аргонном. Потім додавали трис(дифенілдіенацетон)дипалладій(0) (239 мг, 260 мкмоль) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (301 мг, 521 мкмоль), і барботування повторювали. Суміш нагрівали до температури флегми і перемішували протягом 18 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш випаровували насухо, і одержану тверду речовину очищували флеш-хроматографією на колонці з 50 г силікагеля з використанням суміші гептан/етилацетат 10-50% як елюенту. Після остаточного випаровування одержували трет-бутиловий ефір 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти (1,09 г, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мр.: 204°C. MS: m/z=311,3 (M+H<sup>+</sup>).

с) 2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламін



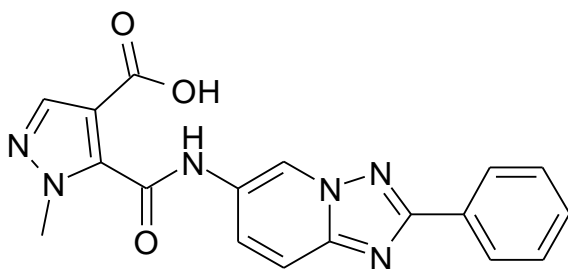
Суміш трет-бутилового ефіру 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти (1,04 г, 3,35 ммоль) і хлороводородної кислоти (5 М розчин в діетиловому ефірі, 20 мл, 100 ммоль) перемішували протягом 18 годин при 25°C. Розчинник випаровували, жовтий залишок підлговували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, і цю суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували насухо з одержанням 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіна (715 мг, кільк.) у вигляді жовтої твердої речовини. Мр.: 201°C. MS: m/z=210,9 (M+H<sup>+</sup>).

d) Етиловий ефір 1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



Суміш 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну (300 мг, 1,43 ммоль), 4-(етоксикарбоніл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (339 мг, 1,71 ммоль), пропілфосфонієвого ангідриду в етилацетаті 50% (2,27 г, 2,1 мл, 3,57 ммоль) і диізопропілетиламіну (553 мги, 748 мкл, 4,28 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) нагрівали при температурі флегми протягом 2,5 діб. Суміш випаровували, залишок обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і перемішували протягом 30 хвилин. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували з одержанням етилового ефіру 1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (483 мги, 87%) у вигляді коричневої твердої речовини. Мр.: 251-254°C. MS: m/z=391,1 (M+H<sup>+</sup>).

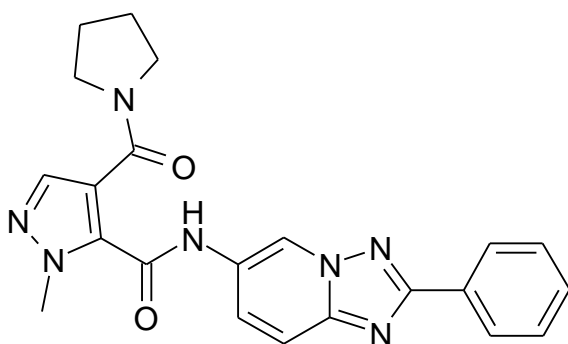
е) 1-Метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Суміш Етил-1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (480 мг, 1,23 ммоль) і гідроксиду літію гідрату (155 мг, 3,69 ммоль) в метанолі (10 мл) і воді (3,0 мл) перемішували протягом 18 годин при 25°C. Розчинник випаровували, залишок розбавляли водою і цей розчин підкисляли хлороводородної кислотою до pH=0, тверду речовину, що випала в осад, збирали, промивали водою і висушували у вакуумі з одержанням 1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбоної кислоти (435 мг, 98%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 259°C. MS: m/z=361,2 (M-H+).

Приклад 2  
(2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід  
піразол-3-карбоної кислоти

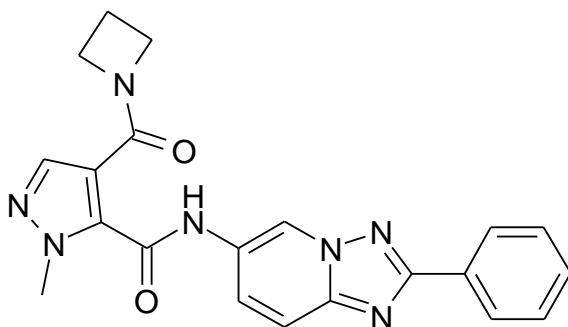
2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-



Суміш 1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбоної кислоти (112 мги, 309 мкмоль), піролідину (220 мг, 256 мкл, 3,09 ммоль), пропілфосфонієвого ангідриду в етилацетаті 50% (492 мги, 455 мкл, 773 мкмоль) і N,N-диізопропілетиламіну (120 мг, 158 мкл, 927 мкмоль) в тетрагідрофурані (7,00 мл) нагрівали при температурі флегми протягом 18 годин. Розчинник випаровували, залишок обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі, з одержанням (2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-аміда 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбоної кислоти (45 мг, 35%) у вигляді коричневої твердої речовини. Мр Мр.: 210°C. MS: m/z=416,1 (M+H+).

Приклад 3  
(2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід  
піразол-3-карбоної кислоти

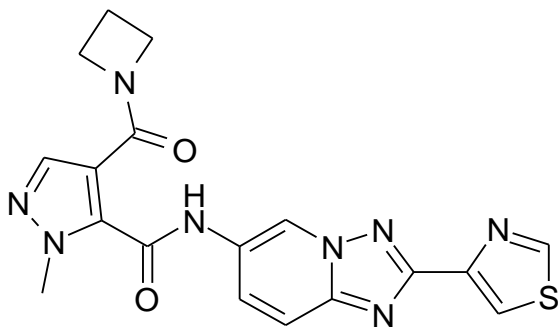
4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-



За допомогою азетидину одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (70 мг, 63,2%). Мр.: 235-236°C. MS: m/z=402,1 (M+H+). Тест Еймса негативний.

Приклад 4

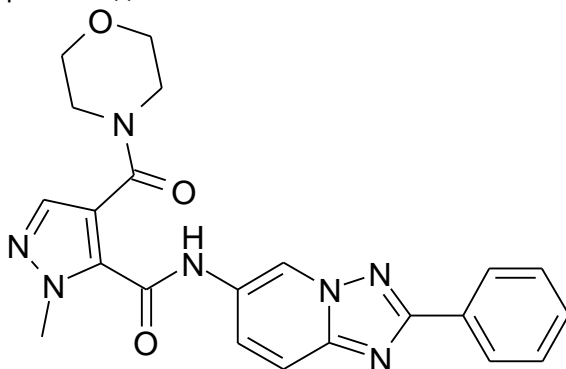
4-(Азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(тіазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід



За допомогою азетидину і 1-метил-5-(2-(тіазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)карбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-коричнева тверда речовина (25 мг, 18%). MS: m/z=409,2 (M+H+).

Приклад 5

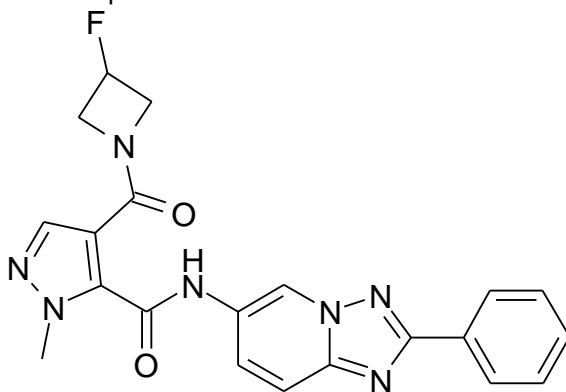
1-Метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1H-піразол-5-карбоксамід



За допомогою морфоліну одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Коричнева тверда речовина (106 мг, 80%). Мр.: 183-185°C. MS: m/z=432,5 (M+H+). Тест Еймса негативний.

Приклад 6

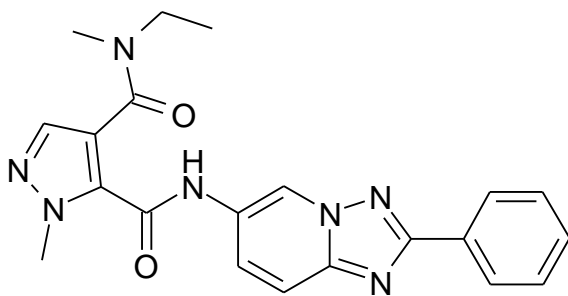
(2-Феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою 3-фторазетидину одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (83 мг, 64%). Мр.: 243°C. MS: m/z=420,0 (M+H+).

Приклад 7

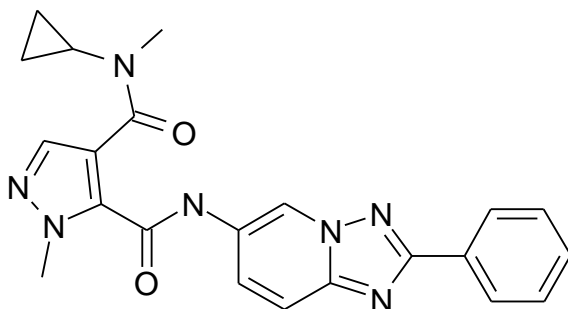
4-(Етилметиламід) 3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою етилметиламіну одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-жовта тверда речовина (63 мг, 57%). MS:  $m/z=404,1$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 8

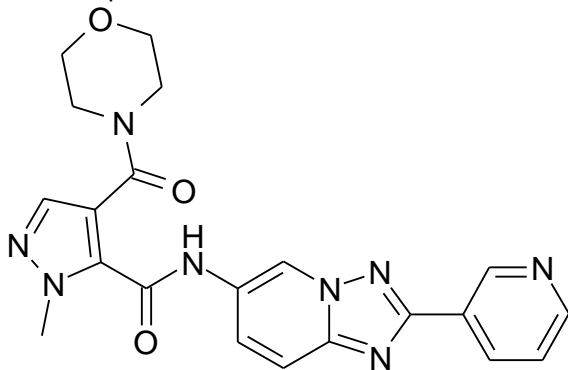
5 4-(Циклопропілметиламід) 3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



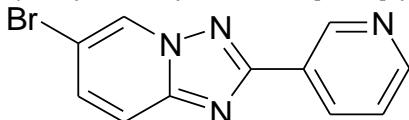
За допомогою циклопропілметиламіну одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-жовта тверда речовина (63 мг, 57%). Мр.: 106°C. MS:  $m/z=416,1$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 9

10 (2-Піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

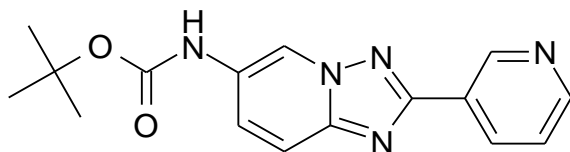


15 а) 6-Бром-2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



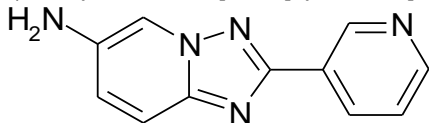
Суміш 5-бромпіридин-2-аміну (2 г, 11,6 ммоль), нікотинітрилу (24,1 г, 231 ммоль), 1,10-фенантроліну моногідрату (115 мг, 578 мкмоль) і броміду міді (I) (82,9 мг, 578 мкмоль) поміщали в двохгорлову колбу на 100 мл і нагрівали до 135°C. Нагрівання продовжували при обережному барботуванні повітря через суміш протягом 1,5 діб. Надлишок нікотинітрилу відганяли при зниженому тиску, і одержаний чорний залишок очищували хроматографією (колонка з 70 г силікагелю, з використанням суміші гептан/етилацетат 10-100% як елюента). Після випаровування розчинників одержували 6-бром-2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (1,66 г, 52%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мр.: 176°C. MS:  $m/z=275/277$  ( $M+H^+$ ).

25 б) трет-Бутиловий ефір (2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти



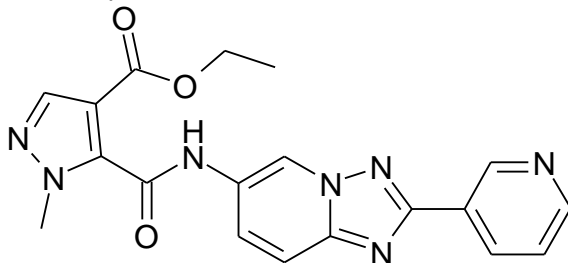
Суміш 6-бром-2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (1,65 г, 6,00 ммоль), трет-бутил карбамату (843 мги, 7,2 ммоль) і карбонату цезію (2,74 г, 8,4 ммоль) в 1,4-діоксані (37,8 мл) барботували аргонном. Потім вносили тріс(добензіліденацетон) дипаладій(0) (330 мг, 360 мкмоль) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (416 мг, 720 мкмоль) і барботування повторювали. Суміш нагрівали до температури флегми і перемішували протягом 18 годин в атмосфері аргону. Випаровували насуху при зниженому тиску, після чого неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (колонка з 50 г силікагелю з використанням суміші гептан/етилацетат 20-100% як елюента). Після випаровування розчинників одержували трет-бутиловий ефір (2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти (1,35 г, 72,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мр.: 296°C. MS: m/z=312,3 (M+H+).

с) 2-Піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламін



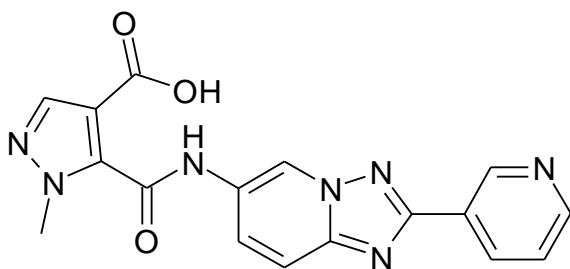
Суміш трет-бутил-2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамату (1,34 г, 4,3 ммоль), дихлорметану (10 мл) і хлороводородної кислоти (5 М розчин в діетиловому ефірі (36,0 г, 30 мл, 987 ммоль) перемішували протягом 18 годин при 25°C. Розчинники випаровували при зниженому тиску, і залишок обробляли розчином гідроксиду натрію (2 М розчин у воді). Суміш екстрагували етилацетатом, органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували насуху, з одержанням 2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну (482 мг, 53%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 230°C. MS: m/z=212,1 (M+H+).

д) Етиловий ефір 1-метил-5-(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



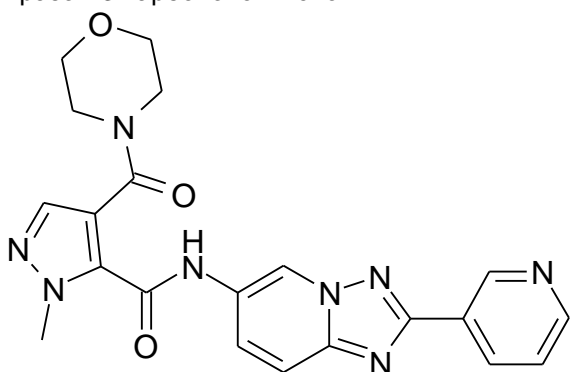
Суміш 2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіна (480 мг, 2,27 ммоль), 4-(етоксикарбоніл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (495 мг, 2,5 ммоль), пропілфосфонієвого ангідриду в етилацетаті 50% (3,62 г, 3,35 мл, 5,68 ммоль) і N,N-диізопропілетиламіну (1,17 г, 1,55 мл, 9,09 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) перемішували протягом 18 годин при 70°C. Розчинник випаровували при зниженому тиску, залишок обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі, з одержанням етилового ефіру 1-метил-5-(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (825 мг, 93%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 217°C. MS: m/z=392,1 (M+H+).

е) 1-Метил-5-(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Суміш етил-1-метил-5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (810 мг, 2,07 ммоль) і гідроксиду літію гідрату (434 мг, 10,3 ммоль) в метанолі (30 мл) і воді (5 мл) перемішували протягом 18 годин при 25°C. Суміш доводили до рН=7 за допомогою хлороводородної кислоти (2 М, 5,15 мл) і потім випаровували насухо при зниженому тиску. 1-метил-5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонову кислоту (1,38 г) у вигляді світло-коричневої твердої речовини використовували без додаткового очищення. MS: m/z=364,1 (M+H+).

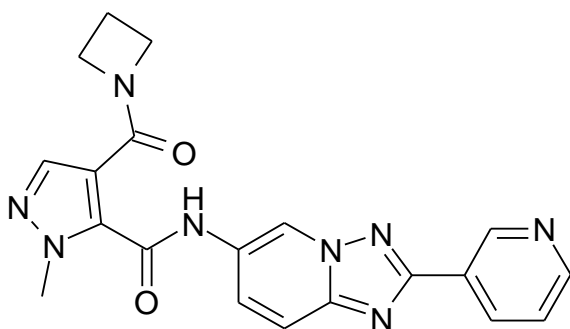
f) (2-Піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою морфоліну і 1-метил-5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (53 мг, 32%). Мр.: 229°C. MS: m/z=433,3 (M+H+).

Приклад 10

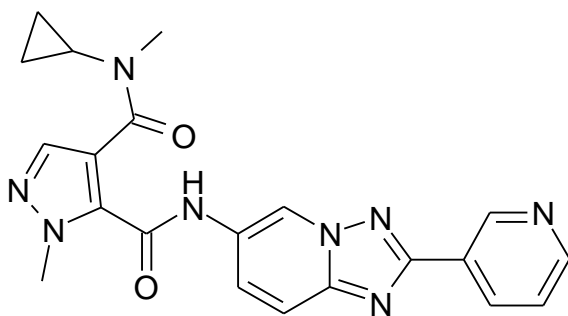
4-(Азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід



За допомогою азетидину та 1-метил-5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (75 мг, 48%). Мр Мр.: 272°C. MS: m/z=403,2 (M+H+).

Приклад 11

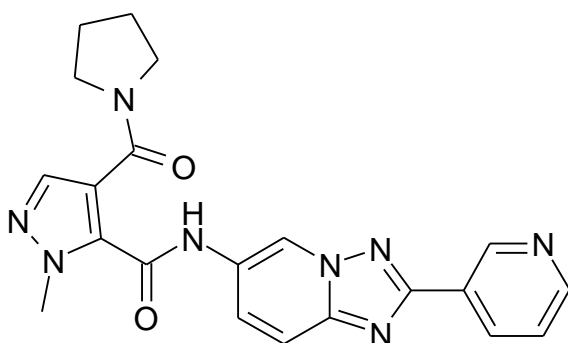
N4-Циклопропіл-N4,1-диметил-N5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-4,5-дикарбоксамід



За допомогою циклопропілметиламіну і 1-метил-5-(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку  
сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (71 мг, 44%). Мр.:  
237°C. MS: m/z=417,3 (M+H<sup>+</sup>). Тест Еймса негативний.

Приклад 12

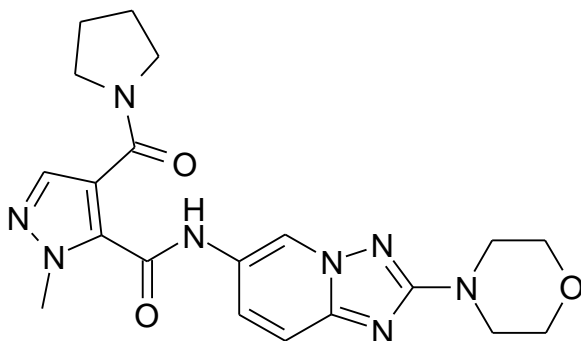
1-Метил-N-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-4-(піролідин-1-карбоніл)-1H-  
піразол-5-карбоксамід



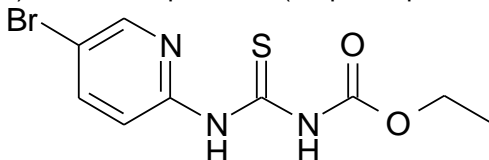
За допомогою піролідину і 1-метил-5-(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-  
ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким  
же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (53 мг, 33%). Мр.: 251°C. MS:  
m/z=417,3 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 13

(2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідин-1-карбоніл)-  
2H-піразол-3-карбонова кислота



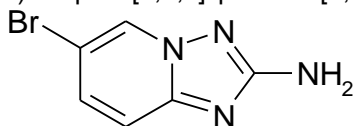
а) 1-Етоксикарбоніл-3-(5-бром-піридин-2-іл)-тіосечовина



Суміш 5-бромпіридин-2-аміну (14,7 г, 85,0 ммоль) і етоксикарбонілізотіоціанату (11,1 г, 10,0  
мл, 85,0 ммоль) в діоксані (300 мл) перемішували протягом 18 годин при 25°C в атмосфері  
азоту. Розчинник випаровували при зниженому тиску, одержаний твердий жовтий залишок  
розбавляли етилацетатом і промивали водою і сольовим розчином, органічний шар  
відокремлювали, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували насухо. Ясно-

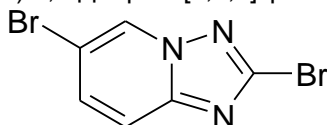
жовта тверда речовина 26,2 г (кільк Мр.: 159-161°C. MS: m/z=304,0/305,9 (M+H+).

b) 6-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іламін



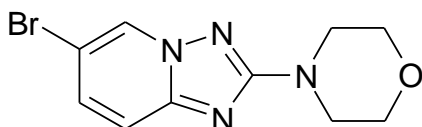
Суміш гідроксиламіну гідрохлориду (40,0 г, 575 ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (44,6 г, 60,3 ммоль) в етанолі (734 мл) перемішували протягом декількох хвилин при 25°C, потім цю суміш додавали до 1-етоксикарбоніл-3-(5-бром-піридин-2-іл)-тіосечовини (35 г, 115 ммоль), і одержану суміш нагрівали при температурі флегми протягом доби. Розчинник випаровували при зниженому тиску, і одержану білу тверду речовину обробляли за допомогою 400 мл води. Цю суспензію перемішували протягом 1 години, одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою 3 рази і висушували при зниженому тиску з одержанням 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іламіна (21 г, 85%) у вигляді білої твердої речовини. Мр.: 185°C. MS: m/z=213,0/215,1 (M+H+).

c) 2,6-Дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин



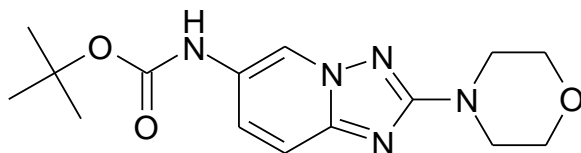
Суміш 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-аміну (20,86 г, 97,9 ммоль), нітриту натрію (67,6 г, 979 ммоль) і броміду бензилтриетиламонію (53,3 г, 196 ммоль) в бромформі (1,47 кг, 508 мл, 5,81 моль) перемішували протягом 30 хвилин при 25°C. Потім додавали дихлороцетову кислоту (25,3 г, 16,2 мл, 196 ммоль), і цю суміш перемішували протягом 20 годин при 25°C в захищеному від світла місці. До цієї суміші додавали 600 мл води і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли водою і дихлорметаном, фільтрували над Dicalite і фільтратом екстрагували 3 рази дихлорметаном. Органічні шари об'єднували, промивали водою, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували насухо при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією двома порціями на колонці з 2 x 70 г силікагелю з використанням суміші дихлорметан/метанол 5% як елюента, з одержанням 2,6-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (7 г, 26%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 201°C. MS: m/z=277,7/279,9 (M+H+).

d) 6-Бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин



Суміш 2,6-дибром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (1 г, 3,61 ммоль) і морфоліну (10 г, 10 мл, 115 ммоль) нагрівали при температурі флегми протягом 4 годин в атмосфері аргону. Суміш випаровували насухо при зниженому тиску. В ході флеш-хроматографії (силікагель, 50 г, 30-100% суміш гептан/етилацетат) одержували 6-бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин (672 мг, 66%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мр.: 136°C. MS: m/z=283,0/285,0 (M+H+).

е) трет-Бутиловий ефір (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти

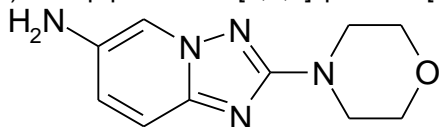


Суміш 4-(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл) морфоліну (200 мг, 706 мкмоль), трет-бутилкарбамату (99,3 мг, 848 мкмоль) і карбонату цезію (322 мг, 989 мкмоль) барботували кілька разів аргонном, потім додавали тріс(дифеніліденацетон) дипаладій(0) (12,9 мг, 14,1 мкмоль) та 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (16,3 мг, 28,3 мкмоль), і цю суміш знову барботували аргонном, після чого судину відкупорювали. Одержану суміш нагрівали при температурі флегми протягом 20 годин. Суміш випаровували насухо при зниженому тиску. Нарешті, в результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії (на колонці з 20 г



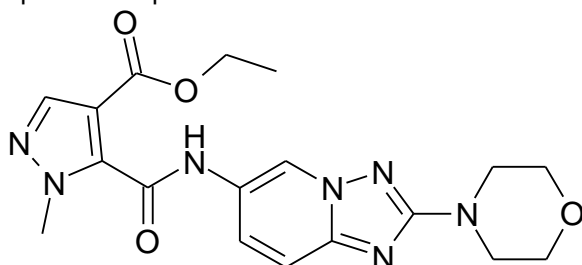
силікагелю з використанням суміші гептан/етилацетату 70-100% як елюента) одержували трет-бутиловий ефір (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти (46 мг, 20,4%) у вигляді жовтої твердої речовини. Мр.: 166°C. MS: m/z=320,0 (M+H+).

f) 2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламін



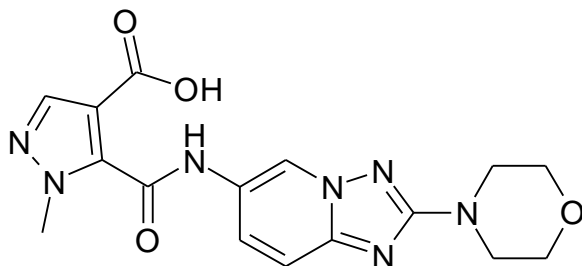
Суміш трет-бутил-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамату (363 мг, 1,14 ммоль) і хлороводородної кислоти (5 М в діетиловому ефірі, 24,0 г, 20 мл, 100 ммоль) перемішували протягом 5 годин при 25°C і потім розчинник випаровували при зниженому тиску. Одержаний світло-жовтий залишок підлговували розчином гідроксиду натрію (2 М розчин у воді). Суміш екстрагували 2 рази етилацетатом, органічні шари об'єднували, промивали водою і сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували насухо, з одержанням 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну (227 мг, 91%) у вигляді сірої твердої речовини. Мр.: 165°C. MS: m/z=220,1 (M+H+).

g) Етиловий ефір 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



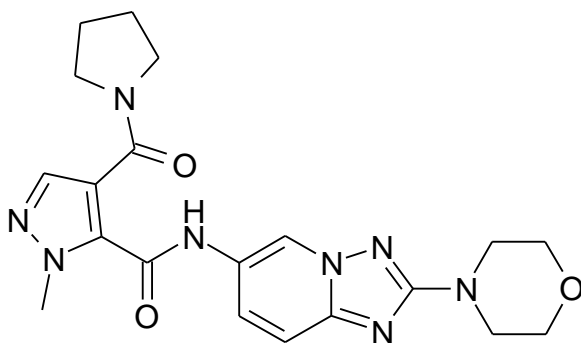
Суміш 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-аміну (225 мг, 1,03 ммоль), 4-(етоксикарбоніл)-1-метил-1Н-піразол-5-карбонової кислоти (224 мг, 1,13 ммоль), пропілфосфонієвого ангідриду в етилацетаті 50% (1,63 г, 1,51 мл, 2,57 ммоль) і N,N-диізопропілетиламіну (398 мг, 524 мкл, 3,08 ммоль) в тетрагідрофурані (7 мл) нагрівали при температурі флегми протягом 18 годин. Розчинник випаровували, залишок обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі, з одержанням етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (292 мг, 71%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 233,5°C. MS: m/z=400,1 (M+H+).

h) 1-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



Суміш етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (282 мг, 0,71 ммоль) і гідроксиду літію гідрату (88,9 мг, 2,12 ммоль) в метанолі (10 мл) і воді (3 мл) перемішували протягом 18 годин при 55°C. Розчинники випаровували при зниженому тиску, і залишок обробляли водою (5 мл) і хлороводородом (1 М розчин у воді, 2,12 мл). Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і висушували при зниженому тиску, з одержанням 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти (187 мг, 71%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мр.: 294°C. MS: m/z=372,0 (M+H+).

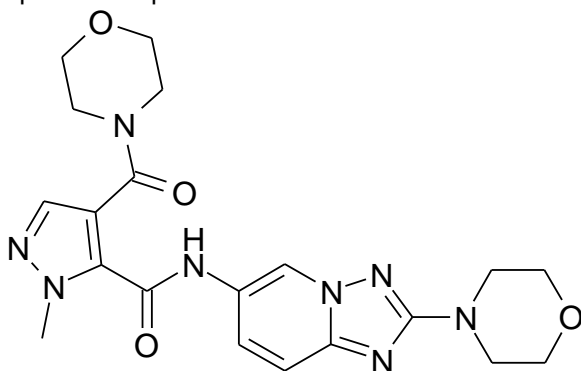
i) (2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідин-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



5      За допомогою піролідину і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Коричнева тверда речовина (110 мг, 64%). MS: m/z=425 (M+H+).

Приклад 14

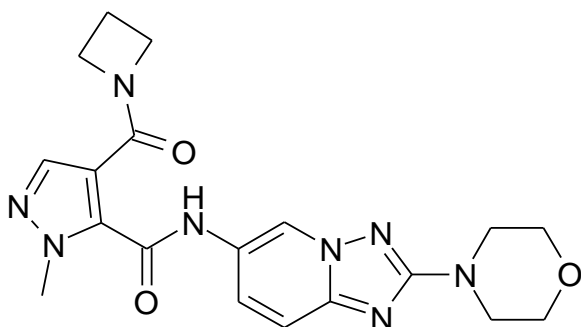
(2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід    2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти



10      За допомогою морфоліну і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (130 мг, 65%). MS: m/z=441 (M+H+).

Приклад 15

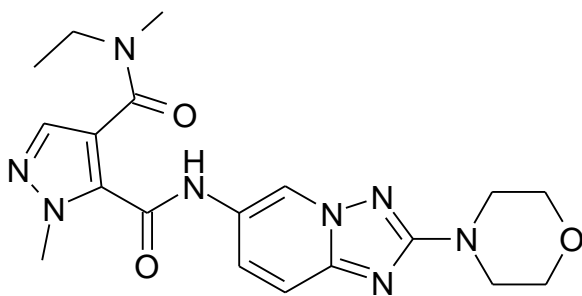
15      (2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід    2-метил-4-(азетидин-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти



20      За допомогою азетидину і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти зазначену в заголовку сполуку одержували таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-жовта тверда речовина (99 мг, 53%). MS: m/z=411 (M+H+). Тест Еймса негативний.

Приклад 16

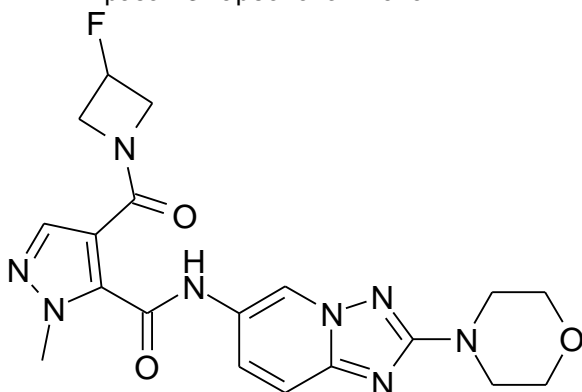
4-(Етилметиламід) 3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою етилметиламіну і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти зазначену в заголовку сполуку одержували таким же MS:  $m/z=413$  ( $M+H^+$ ).

5 Приклад 17

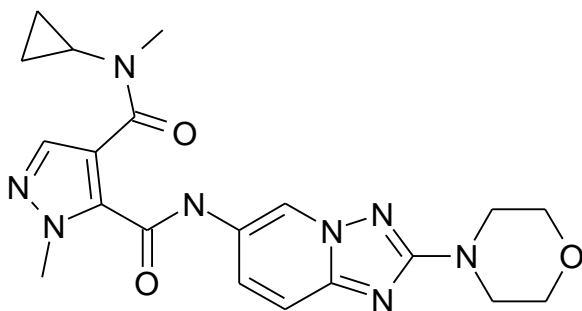
(2-Морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



10 За допомогою 3-фторазетидину і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (150 мг, 76%). MS:  $m/z=429$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 18

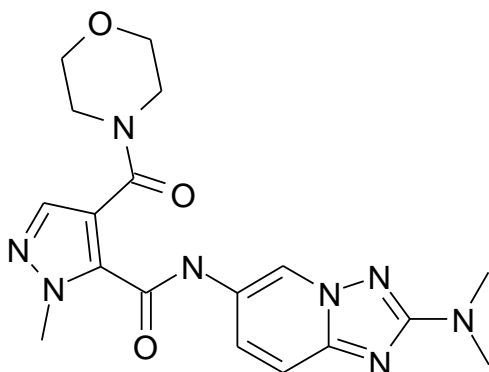
15 4-(Циклопропілметиламід)-3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



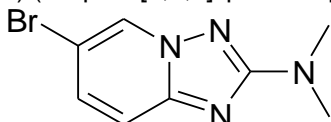
20 За допомогою циклопропілметиламіну і 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (114 мг, 100%). Мр.: 172°C. MS:  $m/z=425,0$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 19

(2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

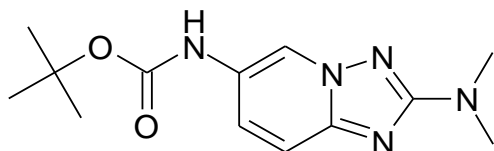


а) (6-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ил)-диметиламін



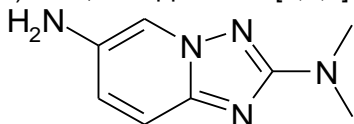
5 За допомогою диметиламіну, дану сполуку одержували таким же способом, як і для Ікз синтезу 6-бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину. Біла тверда речовина (0,65 г, 75%). MS: m/z=242 (M+H+).

б) трет-Бутиловий ефір (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти



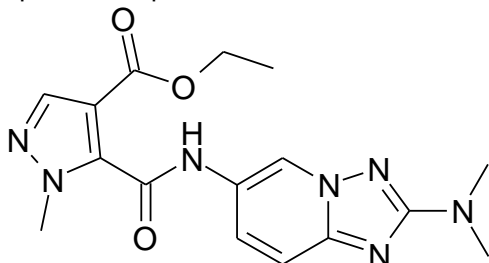
10 За допомогою (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ил) -диметиламіну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу трет-бутилового ефіру (2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти. Червонувато-жовта тверда речовина (250 мг, 33%). MS: m/z=278 (M+H+).

с) N<sup>2</sup>\*,N<sup>2</sup>\*-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2,6-діамін



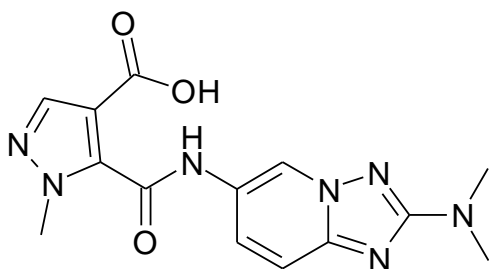
15 За допомогою трет-бутилового ефіру (2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамінової кислоти дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну. Біла тверда речовина (64 мги, 83%). MS: m/z=178 (M+H+).

20 д) Етиловий ефір 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



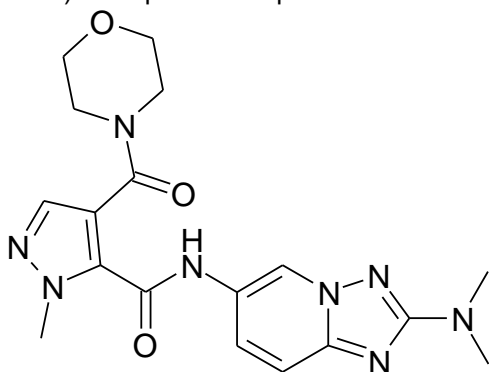
25 За допомогою N<sup>2</sup>\*,N<sup>2</sup>\*-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2,6-діаміну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Біла тверда речовина (64 мги, 48%). Мр.: 194°C. MS: m/z=358 (M+H+).

е) 5-(2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонова кислота



- 5 За допомогою етилового ефіру 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 1-метил-5-(2-морфоліно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Коричнева тверда речовина (41 мг, 70%). MS:  $m/z=330$  ( $M+H^+$ ).

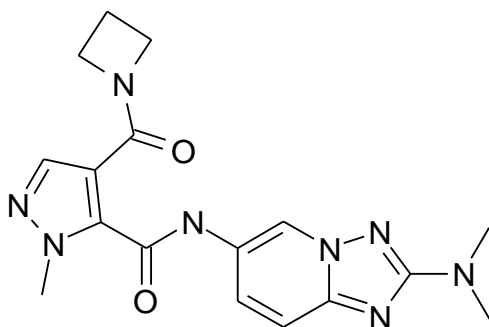
f) (2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-6-іл)-амід-2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



- 10 За допомогою морфоліну і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти зазначену в заголовку сполуку одержували таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (117 мг, 58%). MS:  $m/z=399$  ( $M+H^+$ ). Тест Еймса негативний.

Приклад 20

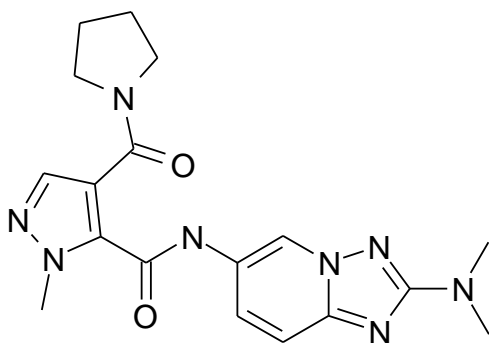
- 15 (2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



- 20 За допомогою азетидину і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Коричнева тверда речовина (93 мг, 42%). MS:  $m/z=369$  ( $M+H^+$ ). Тест Еймса негативний.

Приклад 21

(2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідин-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

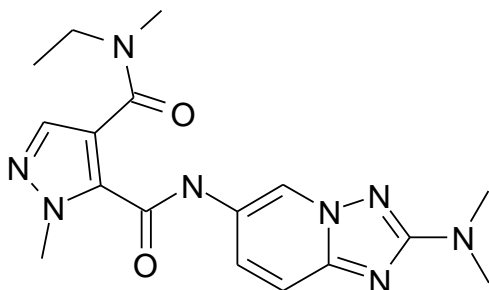


За допомогою піролідину і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-коричнева тверда речовина (120 мг, 61%). MS:  $m/z=383$  (M+H+).

5

Приклад 22

3-[(2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід]-4-(етилметиламід) 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



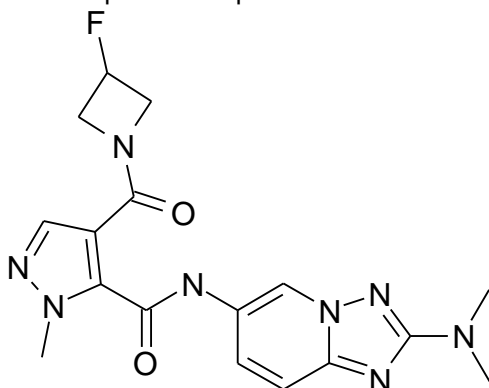
10

За допомогою етилметиламіну і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-жовта тверда речовина (129 мг, 57%). MS:  $m/z=371$  (M+H+).

Приклад 23

15

(2-Диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

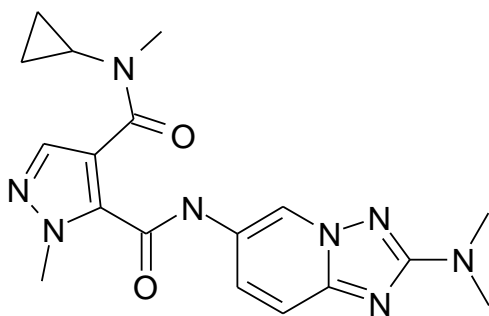


За допомогою 3-фторазетидину і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-жовта тверда речовина (160 мг, 68%). MS:  $m/z=387$  (M+H+).

20

Приклад 24

4-(Циклопропілметиламід)-3-[(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



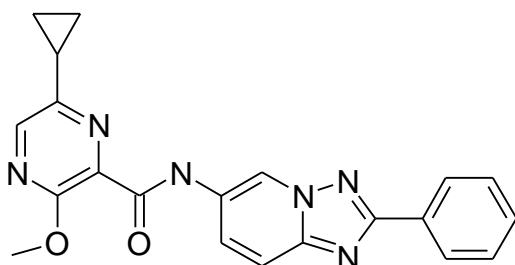
За допомогою циклопропілметиламіну і 5-(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамойл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Світло-коричневе масло (30 мг, 49%). MS:  $m/z=383,0$  ( $M+H^+$ ).

5

Приклад 25

6-циклопропіл-3-метокси-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл) карбоксамід

піразин-2-



У круглодонній колбі на 5 мл 6-циклопропіл-3-метоксипіразин-2-карбонову кислоту (40 мг, 206 мкмоль), 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-амін (47,6 мг, 227 мкмоль) і THF (1 мл) змішували з одержанням розчину. Потім вносили пропілфосфонієвий ангідрид в етилацетаті 50% (328 мг, 301 мкл, 515 мкмоль) і N,N-диізопропілетиламін (106 мг, 144 мкл, 824 мкмоль), і цю суміш нагрівали до 70°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали 1,5 мл суміші ацетонітрил:вода (1:1), і цю суміш перемішували протягом 10 хвилин. Осад, що утворився, далі фільтрували, промивали за допомогою 1 мл суміші ацетонітрил:вода (1:1) і 1 мл ацетонітрила, потім висушували у вакуумі з одержанням 6-циклопропіл-3-метокси-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)піразин-2-карбоксаміду (45,5 мг, 57,2%) у вигляді а жовтої твердої речовини. MS:  $m/z=387,2$  ( $M+H^+$ ).

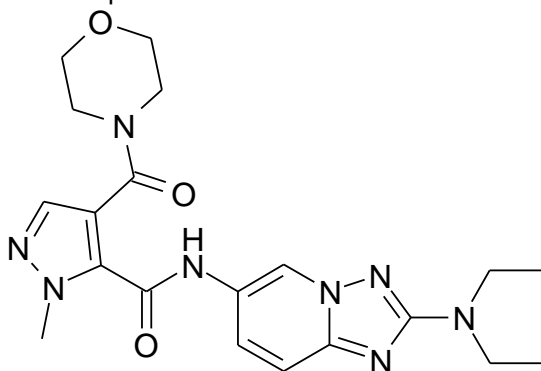
10

15

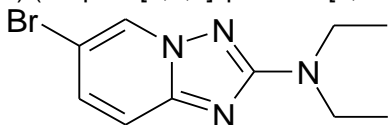
20

Приклад 26

(2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти



а) (6-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ил)-діетиламін

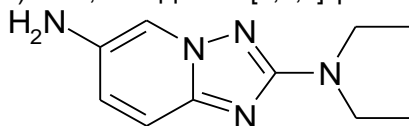


25

За допомогою діетиламіну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 6-бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину. Світло-коричнева тверда речовина (2,0 г,

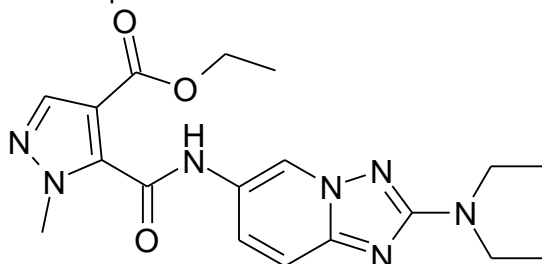
82%). MS:  $m/z=270$  ( $M+H^+$ ).

b) N\*2\*,N\*2\*-діетил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2,6-діамін



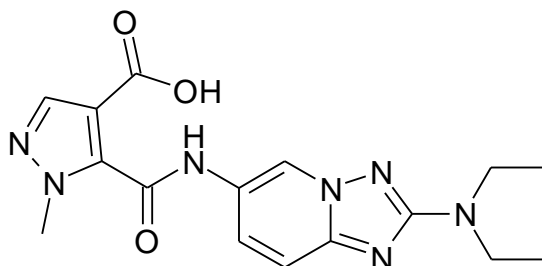
5 За допомогою (6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ил)-діетиламіну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну. Коричнева тверда речовина (500 мг, 66%). MS:  $m/z=206$  ( $M+H^+$ ).

c) Етиловий ефір 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти



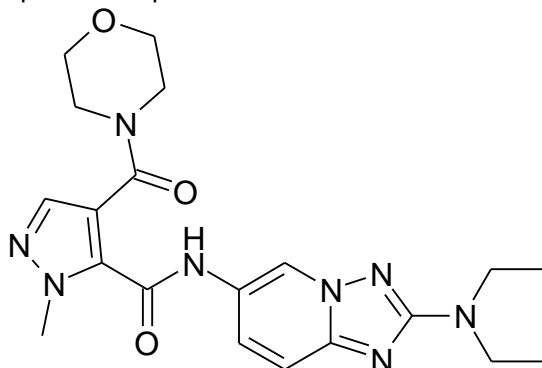
10 За допомогою N\*2\*,N\*2\*-діетил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2,6-діаміну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти. Брудно-біла тверда речовина (1,2 г, 45%). MS:  $m/z=386$  ( $M+H^+$ ).

15 d) 5-(2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонова кислота



20 За допомогою етилового ефіру 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 1-метил-5-(2-морфоліно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти. Брудно-біла тверда речовина (500 мг, 54%). MS:  $m/z=358$  ( $M+H^+$ ).

е) (2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти



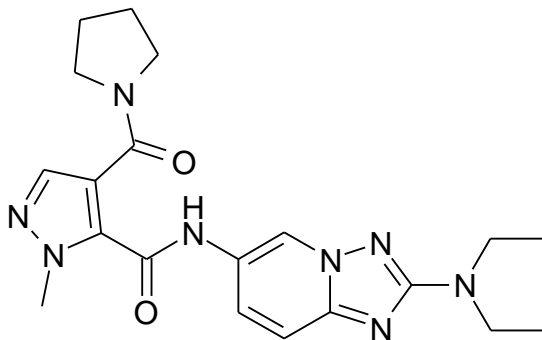
25 За допомогою морфоліну і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (65 мг, 94%). MS:  $m/z=357$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 27

(2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло [1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідін-4-карбоніл)-2H-



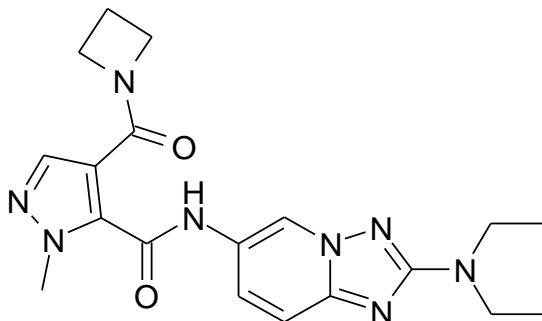
піразол-3-карбонової кислоти



- 5 За допомогою піролідину і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (60 мг, 75%). MS:  $m/z=411$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 28

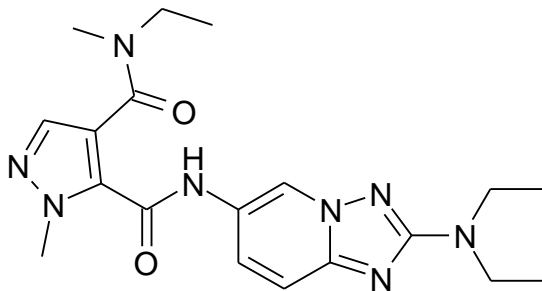
(2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(азетидин-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



- 10 За допомогою азетидину і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (60 мг, 77%). MS:  $m/z=397$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 29

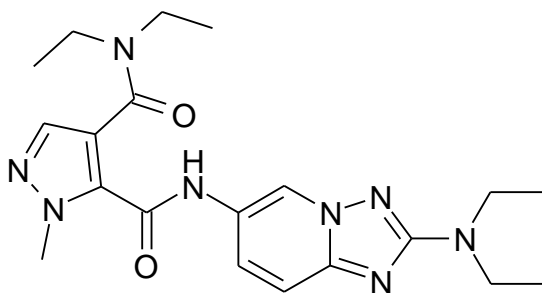
- 15 3-[(2-Діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 4-(етилметиламід)-2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



- 20 За допомогою етилметиламіну і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, зазначену в заголовку сполуку одержували таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (50 мг, 64%). MS:  $m/z=399$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 30

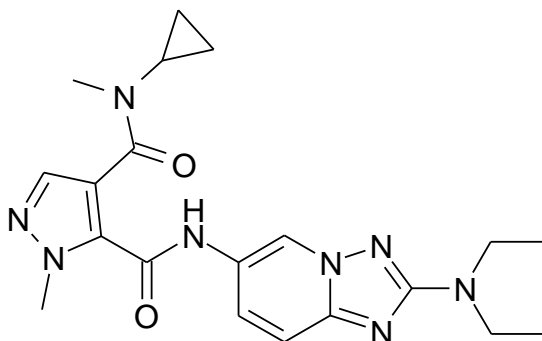
4-Діетиламід-3-[(2-діетиламіно-1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою діетиламіну і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (70 мг, 87%). MS: m/z=413 (M+H+).

5 Приклад 31

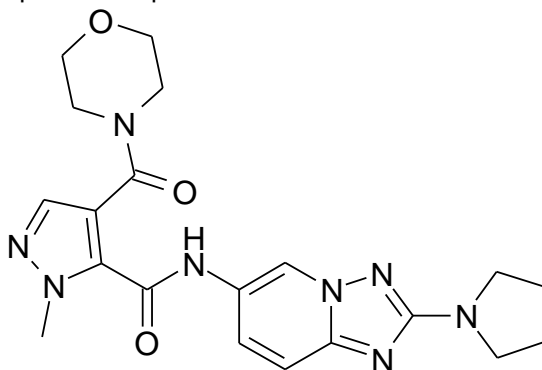
4-(Циклопропілметиламід)-3-[(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



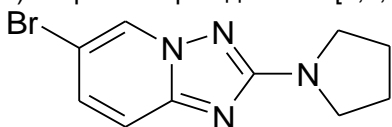
10 За допомогою циклопропілметиламіну і 5-(2-діетиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (65 мг, 81%). MS: m/z=411 (M+H+).

Приклад 32

15 (2-Піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2H-піразол-3-карбонової кислоти

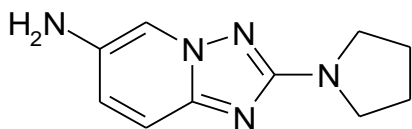


а) 6-Бром-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



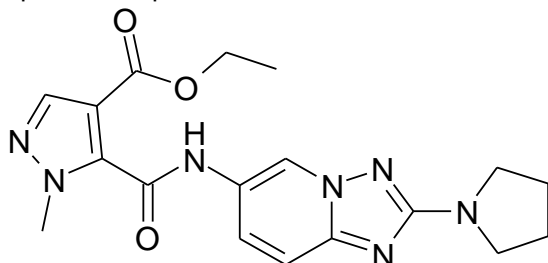
20 За допомогою піролідину дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 6-бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину. Брудно-біла тверда речовина (1,0 г, 41%): m/z=268 (M+H+).

б) 2-Піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламін



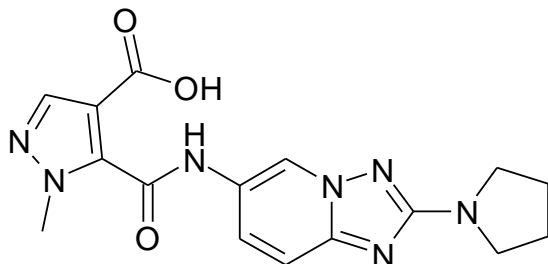
За допомогою 6-бром-2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну. Коричнева тверда речовина (1,1 г, 81%). MS: m/z=204 (M+H+).

- 5 с) Етиловий ефір 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



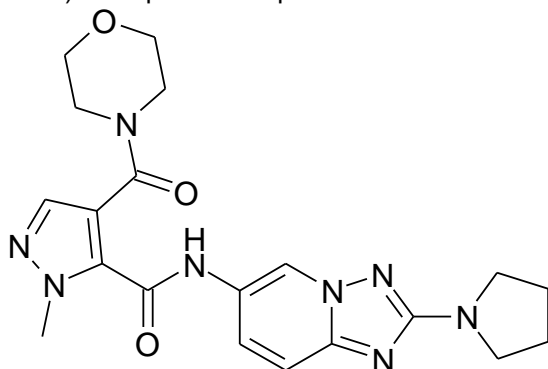
- 10 За допомогою 2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Коричнева тверда речовина (1,1 г, 65%). MS: m/z=384 (M+H+).

- d) 1-Метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота



- 15 За допомогою етилового ефіру 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 1-метил-5-(2-морфоліно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Біла тверда речовина (430 мг, 93%). MS: m/z=356 (M+H+).

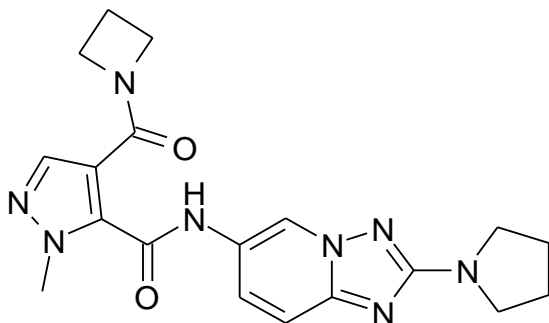
- 20 е) (2-Піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою морфоліну і 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (68 мг, 95%). MS: m/z=425 (M+H+).

- 25 Приклад 33

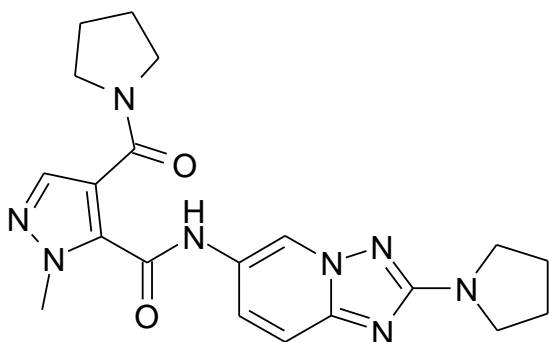
(2-Піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою азетидину і 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (40 мг, 51%). MS:  $m/z=395$  ( $M+H^+$ ).

5 Приклад 34

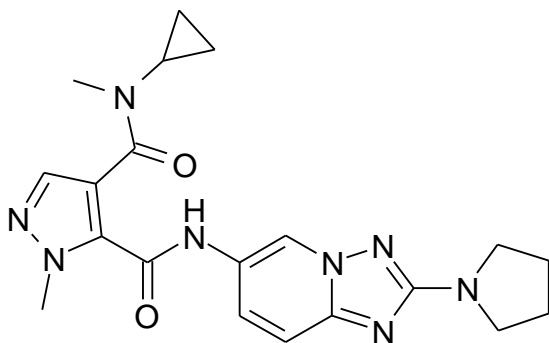
(2-Піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою піролідину і 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (46 мг, 58%). MS:  $m/z=409$  ( $M+H^+$ ).

10 Приклад 35

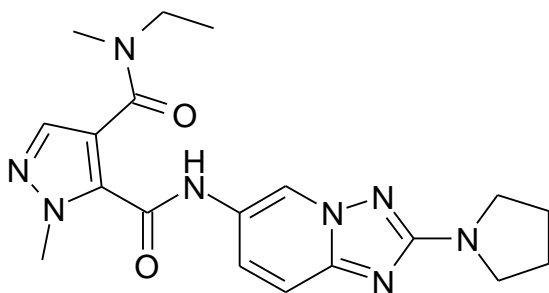
4-(Циклопропілметиламід)-3-[(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою циклопропілметиламіну і 1-метил-5-(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (50 мг, 43%). MS:  $m/z=409$  ( $M+H^+$ ).

15 Приклад 36

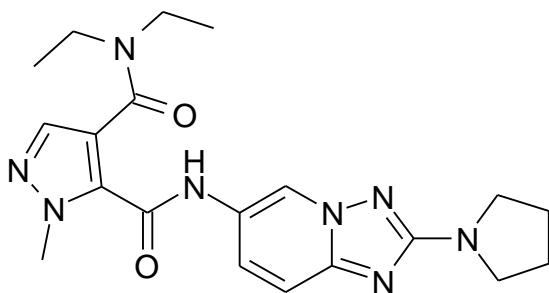
4-(Етилметиламід)-3-[(2-піролідін-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою етилметиламіну і 1-метил-5-(2-піролідин-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (59 мг, 53%). MS: m/z=397 (M+H+).

5 Приклад 37

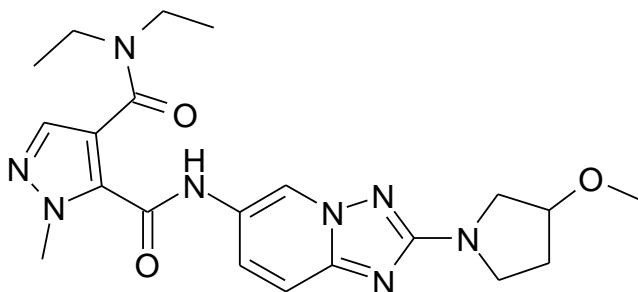
4-Діетиламід-3-[(2-піролідин-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



10 За допомогою діетиламіну і 1-метил-5-(2-піролідин-1-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Біла тверда речовина (65 мг, 56%). MS: m/z=411 (M+H+).

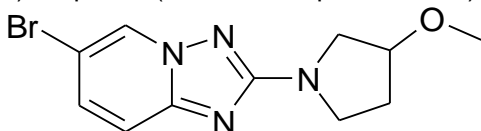
Приклад 38

4-Діетиламід-3-[[2-(3-метокси-піролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 2-метил-2H-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



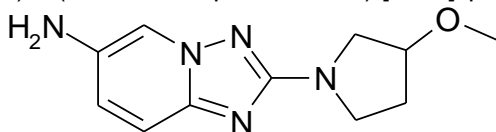
15

а) 6-Бром-2-(3-метокси-піролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



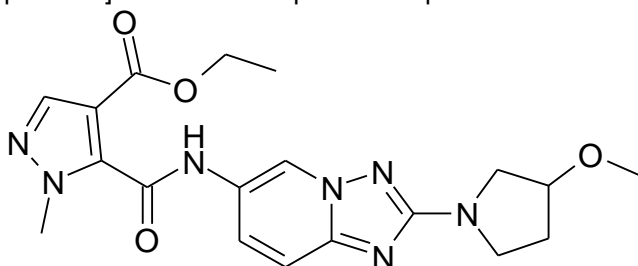
20 За допомогою піролідину дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 6-бром-2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину. Коричнева тверда речовина (2,5 г, 47%). MS: m/z=298 (M+H+).

б) 2-(3-Метоксипіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламін



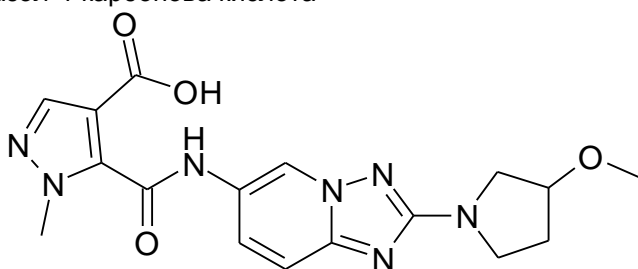
25 За допомогою 6-бром-2-(3-метоксипіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну. Коричнева тверда речовина (1,4 г, 71%). MS: m/z=234 (M+H+).

с) Етиловий ефір 5-[2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти



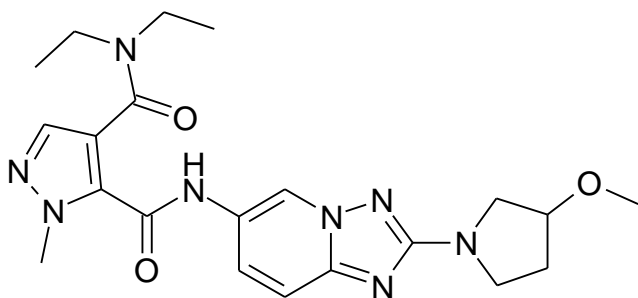
За допомогою 2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іламіну дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу етилового ефіру 1-метил-5-(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Брудно-біла тверда речовина (1,2 г, 59%). MS: m/z=414 (M+H+).

d) 5-[2-(3-Метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонова кислота



За допомогою етилового ефіру 5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти дану сполуку одержували таким же способом, як і для синтезу 1-метил-5-(2-морфоліно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти. Брудно-біла тверда речовина (690 мг, 82%). MS: m/z=386 (M+H+).

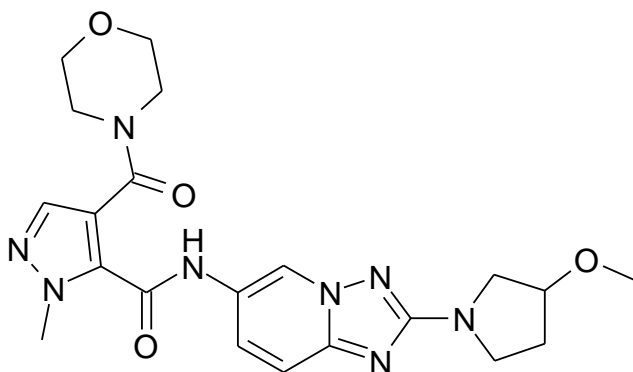
е) 4-Діетиламід-3-[[2-(3-метокси-піролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою діетиламіну і 5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (115 мг, 77%). MS: m/z=441 (M+H+).

Приклад 39

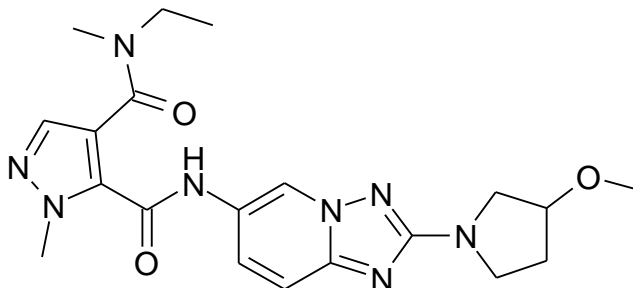
[2-(3-Метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти



За допомогою морфоліну і 5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (42 мг, 51%). MS:  $m/z=455$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 40

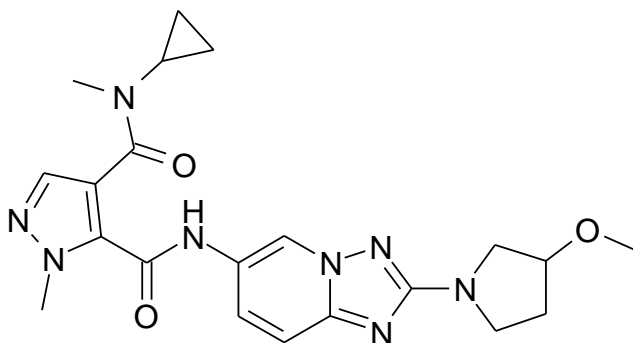
4-(Етилметиламід)-3-{[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід} 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою етилметиламіну і 5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (85 мг, 59%). MS:  $m/z=427$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 41

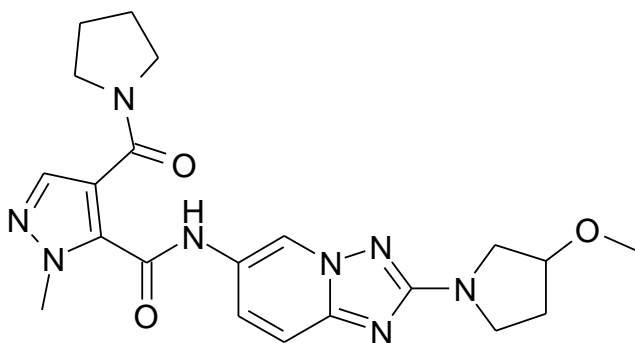
4-(Циклопропілметиламід)-3-{[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід} 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти



За допомогою циклопропілметиламіну і 5-[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбонової кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (80 мг, 54%). MS:  $m/z=439$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 42

[2-(3-Метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

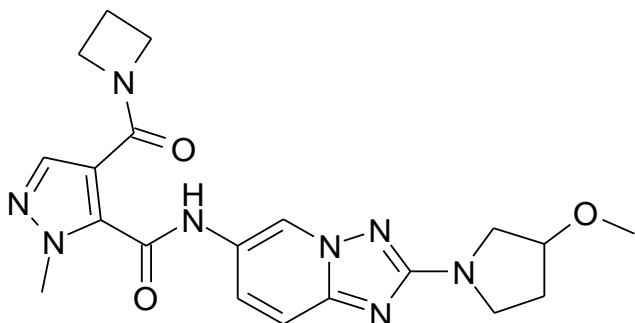


За допомогою піролідину і 5-[2-(3-метоксипіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбоної кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (72 мги, 53%).

MS:  $m/z=439$  ( $M+H^+$ ).

Приклад 43

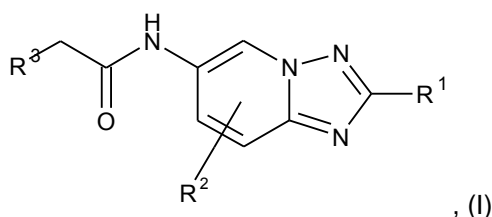
[2-(3-Метоксипіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбоної кислоти



За допомогою азетидину і 5-[2-(3-метоксипіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-ілкарбамоїл]-1-метил-1Н-піразол-4-карбоної кислоти одержували зазначену в заголовку сполуку таким же чином, як описано в прикладі 2. Брудно-біла тверда речовина (57 мг, 43%). MS:  $m/z=425$  ( $M+H^+$ ).

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули (I)



де  $R^1$  є арилом, гетероарилом або  $NR^4R^5$ , при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил можуть містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з: гідроксилу, галогену,  $C_1$ - $C_7$ -алкілу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкілу;

$R^2$  є воднем, галогеном або  $C_1$ - $C_7$ алкілом;

$R^3$  є арилом або гетероарилом, при цьому зазначений арил і зазначений гетероарил можуть містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з:  $C_1$ - $C_7$ алкілу, гідроксилу, галогену,  $-C(O)-NR^6R^7$  і  $-C(O)-O-R^8$ ;

$R^4$  і  $R^5$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, або спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з: гідроксилу, галогену,  $C_1$ - $C_7$ -алкілу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкілу;

$R^6$  і  $R^7$  є незалежно  $C_1$ - $C_7$ -алкілом,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілом, або спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, який може містити від одного до трьох замісників,



незалежно вибраних з групи, що складається з: гідроксилу, галогену,  $C_1$ - $C_7$ -алкілу,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_7$ -галогеналкілу;

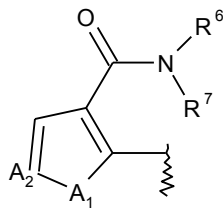
$R^8$  є воднем,  $C_1$ - $C_7$ -алкілом, циклоалкілом;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де  $R^1$  є фенілом, піридинілом, тiazолілом або  $NR^4R^5$ , де  $R^4$  і  $R^5$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $R^4$  і  $R^5$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне або морфолінільне кільце.

3. Сполука за п. 1 або 2, де  $R^2$  є воднем.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де  $R^3$  є:



де:

$A_1 \in NR^9$ ,

$A_2 \in NR^9$ ,

$R^6$  і  $R^7$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілу, при цьому кожний з них, можливо, містить від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу;

$R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, що включає від 4 до 7 кільцевих атомів, в тому числі 1 або 2 кільцевих гетероатомів, вибрані з N і O, при цьому зазначений гетероциклоалкіл, можливо, містить від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу,

$R^9$  і  $R^9$  незалежно вибрані з водню,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу.

5. Сполука за п. 4, де:

$R^6$  і  $R^7$  незалежно вибрані з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкілу,

$R^6$  і  $R^7$  спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидиніл, піролідиніл і морфолініл, які, можливо, містять від 1 до 3 замісників, незалежно вибраних з групи, що складається з галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу.

$R^9$  вибраний з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи і  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкілу, переважно з  $C_1$ - $C_3$ -алкілу,

$R^9$  вибраний з водню і  $C_1$ - $C_3$ -алкілу, переважно з водню.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, вибрана з групи, що складається з наступних:

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідин-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

1-метил-5-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-карбамоїл)-1Н-піразол-4-карбонова кислота,

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

4-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(тіазол-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід,

1-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід,

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

4-(етилметиламід)-3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти,

4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти,

(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

4-(азетидин-1-карбоніл)-1-метил-N-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід,

N4-циклопропіл-N4,1-диметил-N5-(2-(піридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-4,5-дикарбоксамід,

[illegible]

[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,  
[2-(3-метоксипіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, вибрана з групи, що складається з наступних:

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

1-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-N-(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-1Н-піразол-5-карбоксамід,

(2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(3-фторазетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

(2-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 2-метил-4-(піролідін-1-карбоніл)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-морфолін-4-іл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти,

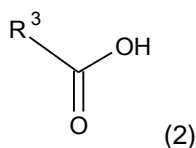
(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід 4-(азетидин-1-карбоніл)-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

4-(циклопропілметиламід)-3-[(2-диметиламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-амід] 2-метил-2Н-піразол-3,4-дикарбонової кислоти.

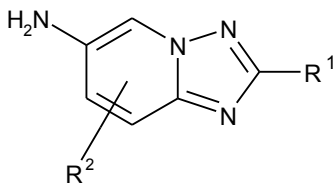
8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 і терапевтично інертний носій.

9. Спосіб одержання сполуки формули I, розкритої в будь-якому з пп. 1-7, в якому здійснюють:

введення в реакцію сполуки формули (2)



із  
сполукою формули (3)



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  розкриті вище в даному тексті, і, за бажанням, переведення сполуки в її фармацевтично прийнятні солі.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7 для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирковоклітинної карциноми або раку молочної залози.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-7 для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії,

біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирковоклітинної карциноми або раку молочної залози.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 для лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирковоклітинної карциноми або раку молочної залози.

13. Спосіб лікування або профілактики психічних розладів, шизофренії, позитивних, негативних та/або когнітивних симптомів, пов'язаних з шизофренією, маревного розладу, інтоксикаційного психічного розладу, тривожних розладів, панічного розладу, синдрому нав'язливих станів, гострого стресового розладу, загального тривожного розладу, наркозалежності, рухових розладів, хвороби Паркінсона, синдрому неспокійних ніг, розладів з дефіцитом пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, мультиінфарктної деменції, розладів настрою, депресії, біполярних розладів, психоневрологічних станів, психозу, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів уваги, діабету і супутніх розладів, цукрового діабету 2 типу, нейродегенеративних розладів, хвороби Гентінгтона, множинного склерозу, інсульту, пошкодження спинного мозку, твердих пухлин, гематологічних новоутворень, нирковоклітинної карциноми або раку молочної залози, що включає введення ефективної кількості сполуки, розкритої в будь-якому з пп. 1-7.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601