



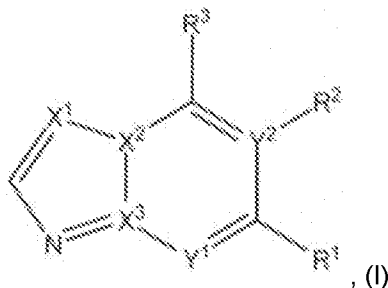
УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **123668**(13) **C2****C07D 471/04** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2017 08877****(22)** Дата подання заявки: **17.03.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **13.05.2021****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **1504565.1****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **18.03.2015****(33)** Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **GB****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **12.03.2018, Бюл.№ 5****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **12.05.2021, Бюл.№ 19****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/JP2016/059782,
17.03.2016****(72)** Винахідник(и):**Ахмед Салех (GB),
Баркер Грегорі (GB),
Кеннінг Ханна (GB),
Девенпорт Річард (GB),
Гаррісон Девід (GB),
Дженкінс Керрі (GB),
Лівермор Девід (GB),
Райт Сюзанна (GB),
Кінселла Наташа (GB)****(73)** Володілець (володільці):**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ
ЛІМІТЕД,
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-
shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)****(74)** Представник:**Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**WO 2011/090127 A1, 28.07.2011
EP 0 121 341 A1, 10.10.1984
WO 2014/030716 A1, 27.02.2014
US 2011/077267 A1, 31.03.2011****(54) КОНДЕНСОВАНІ БІЦИКЛІЧНІ ГЕТЕРОАРИЛЬНІ ПОХІДНІ З АКТИВНІСТЮ ІНГІБІТОРІВ
ПРОЛІЛГІДРОКСИЛАЗИ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятних солей:

**UA 123668 C2**

де X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 та R^3 мають значення, вказані у формулі;
фармацевтичної композиції, що містить ці сполуки, та її застосування у терапії.

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до похідних піридилу та піримідинілу, процесу їх виготовлення, до фармацевтичних композицій, що містять їх, та їх застосування у терапії. Зокрема, винахід відноситься до сполук та композицій, які можуть знижувати активність ензиму HIF-пролілгідроксилази (HPH), що також називається білком домену пролілгідроксилази (PHD), сприяючи тим самим збільшенню стабільності та/або активності та/або рівнів індукованого при гіпоксії фактору (HIF) та/або видозміні інших індукованих гіпоксією реакцій, що не залежать від HIF.

(Передумови створення винаходу)

HIF сприяє змінам у експресії генів у відповідь на зміни у концентрації кисню у клітині. HIF являє собою гетеродимер, що має регульовану киснем підгрупу (HIF- α) та конститутивно експресовану підгрупу (HIF- β). У клітинах з достатньою кількістю кисню HIF- α гідроксилюваний по збереженню залишків проліну пролілгідроксилазою (PHD), у результаті чого відбувається його швидкий розклад. У клітинах з недостатньою кількістю кисню (гіпоксія) відбувається швидке накопичення HIF- α , що викликає ріст гліколізу для компенсації втрати енергії через знижене окисне фосфорилування та підвищує регуляцію еритропоезу та ангіогенезу для досягнення більш ефективного використання кисню. Інші не залежні від HIF сигнальні шляхи також реагують на гіпоксію та сприяють збільшенню наявності кисню. PHD існує у трьох ізоформах, що позначаються PHD1, PHD2 та PHD3, які функціонують як датчики кисню та що беруть участь у регулюванні клітинного метаболізму у відповідь на вміст кисню у клітинах. Завдяки центральній ролі PHD у вимірюванні кисню, передбачається, що інгібітори PHD будуть корисними при лікуванні серцево-судинних розладів, таких як ішемічні події, гематологічні розлади, такі як анемія, порушення роботи легенів, порушення мозкової діяльності та порушення роботи нирок.

У результаті досліджень із використанням нокаутних мишей, отриманий методами генної інженерії, або siRNA, було встановлено, що три ізоформи PHD відрізняються тим, яким чином вони регулюють HIF. Зважаючи на все, інгібітори PHD із профілем активності, що демонструють вибірковість відносно PHD1, можуть бути найбільш кращими, тому що при значному інгібуванні PHD2 можуть виникати небажані побічні ефекти.

Патентний документ 1 описує деякі сполуки похідних триазолопіримідину, які, як сказано, є ефективними засобами для боротьби із шкідниками.

Патентний документ 2 описує деякі сполуки похідних піридил триазолопіримідину, які, як сказано, є ефективними засобами для боротьби з небезпечними організмами.

Патентний документ 3 описує сполуки триазолопіримідину, які, як сказано, є ефективними при лікуванні шляхом інгібування росту клітин ракової пухлини та при лікуванні супутніх захворювань.

Патентний документ 4 описує деякі сполуки триазолопіримідину, які, як сказано, є ефективними анксиолітичними речовинами.

Непатентні документи 1 та 2 описують сполуки триазолопіримідину.

Перелік документів

Патентні документи

Патентний документ 1: WO2010/018868

Патентний документ 2: WO2010/018853

Патентний документ 3: WO02/02563

Патентний документ 4: US4209621

Непатентні документи

Непатентний документ 1: Скринінг-бібліотека Аврора, січень 2015 р. Кат. K08.258.458

Непатентний документ 2: Скринінг-збірник Амбінтер, вересень 2014 р., Кат. Amb11195313 (Реєстраційний номер CAS 1223747-97-4)

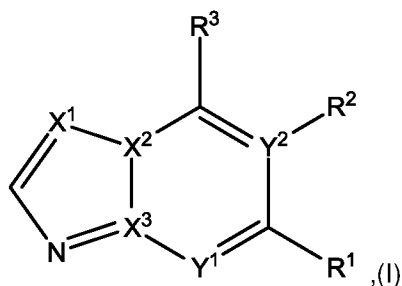
Суть винаходу

Проблеми, що вирішуються завдяки винаходу

Існує необхідність лікування зазначених вище та інших описаних у даному документі станів за допомогою сполук, що є інгібіторами PHD. Даний винахід представляє інгібітори PHD.

Засоби вирішення проблем

У відповідності з даним винаходом представлена сполука формули (I)



де

кожен X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 незалежно являє собою С, СН або N за умови, що (i) щонайменше один з X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 являє собою N, та (ii) якщо Y^1 являє собою N, тоді X^3 являє собою С;

5 R^1 являє собою водень, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 гідроксиалкіл, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$ або від 4- до 9-членний гетероцикліл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно

10 вибраним з оксо, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкілкарбонілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_1 - C_6 алкоксикарбонілу, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ та $C(O)NR^7R^8$);

m являє собою 0 або 1;

p являє собою 0 або 1;

15 R^4 являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C_1 - C_6 галогеналкілу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу, C_6 - C_{10} арилу, NR^9R^{10} , оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C_3 - C_6 циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу), C_6 - C_{10} арил або від 4- до 7-членний гетероцикліл (незаміщений або заміщений щонайменше одним C_1 - C_6 алкілом);

20 R^5 та R^6 незалежно являє собою водень, C_1 - C_6 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу, $NR^{11}R^{12}$, C_6 - C_{10} арилу, від 5- до 10-членного гетероарилу та від 4- до 7-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, оксо, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси,

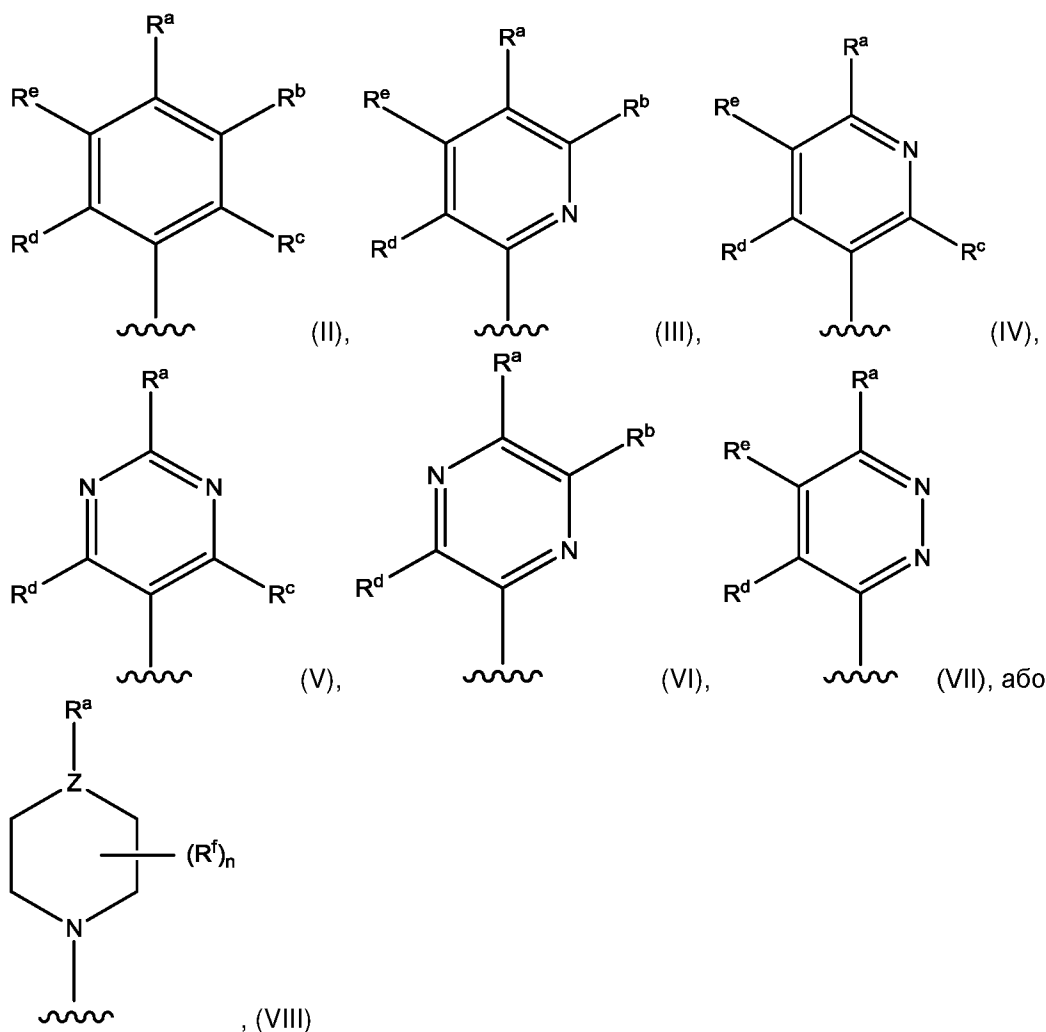
25 C_1 - C_6 алкоксикарбонілу та фенілу), C_1 - C_6 алкілкарбоніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил, від 5- до 10-членний гетероарил, від 4- до 7-членний гетероцикліл, причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної групи необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, та C_1 - C_6 алкілкарбонілу, або R^5 та R^6 можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, незаміщене або заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

30 кожен R^7 та R^8 незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^7 та R^8 можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

35 кожен R^9 та R^{10} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^9 та R^{10} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

40 кожен R^{11} та R^{12} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу; Y^2 являє собою С або N; якщо Y^2 являє собою С, R^2 являє собою атом водню або галогену або C_1 - C_3 алкільну або аміно (NH_2) групу; якщо Y^2 являє собою N, R^2 відсутній;

R^3 являє собою групу формул з (II) по (VIII)



де у формулах з (II) по (VIII) n являє собою 0 або ціле число від 1 до 4, Z являє собою CH або N ,

R^a являє собою галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_3 - C_6 циклоалкіл, кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, та кожен R^f незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; та

кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^{13} та R^{14} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

за умови, що якщо X^1 , X^2 та Y^1 являють собою N , X^3 являє собою C , Y^2 являє собою C , R^1 та R^2 обидва являють собою водень, R^3 являє собою групу формули (II) та R^a являє собою фтор або хлор, тоді щонайменше один з R^b , R^c , R^d та R^e не являє собою атом водню; або її фармацевтично прийнятна сіль.

У контексті даної специфікації, якщо не зазначено інше, «алкільна», «алкенільна» або «алкінільна» заміщуюча група або «алкільний», «алкенільний» або «алкінільний» фрагмент у заміщуючій групі можуть бути лінійними або розгалуженими.

Приклади C_1 - C_6 алкільних груп/фрагментів включають метил, етил, пропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, n -бутил, трет-бутил, n -пентил та n -гексил.

«Алкенільна» заміщуюча група або алкенільний фрагмент у заміщуючій групі відноситься до ненасиченої алкільної групи або фрагменту з одним або більше подвійними зв'язками вуглець-вуглець. Приклади C_2 - C_6 алкенільної групи/фрагментів включають етеніл, пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, 1-гексаніл, 1,3-бутадієніл, 1,3-пентадієніл, 1,4-пентадієніл та 1,4-гексадієніл.

«Алкінільна» заміщуюча група або алкінільний фрагмент у заміщуючій групі відноситься до ненасиченої алкільної групи або фрагменту з одним або більше потрійними зв'язками вуглець-вуглець. Приклади C_2 - C_6 алкінільних груп/фрагментів включають етиніл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл та 1-гексиніл.

5 «Циклоалкільна» заміщуюча група або «циклоалкільний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до насиченого гідрокарбильного кільця, що містить, наприклад, від 3 до 8 атомів вуглецю, приклади якого включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

«Галогеналкільна» заміщуюча група або «галогеналкільний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до алкільної групи або фрагменту, у якому один або більше, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів водню, незалежно замінені атомами галогену, тобто атомами фтору, хлору, броду або йоду. Приклади галогеналкільних груп/фрагментів включають фторметил, дифторметил, трифторметил та 2,2,2-трифторетил.

«Гідроксиалкільна» заміщуюча група або «гідроксиалкільний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до алкільної групи або фрагменту, у якому один атом водню або більше, наприклад, один, два або три атоми водню, заміщені гідроксильними групами, приклади яких включають $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ та $-CH(CH_2OH)_2$.

Термін «оксо» відноситься до атому кисню, з'єднаного подвійним зв'язком з атомом вуглецю, до якого він приєднується для утворення карбонілу кетону або альдегіду.

20 Термін «галоген» включає фтор, хлор, бром та йод.

«Гетероциклільна» заміщуюча група або «гетероциклільний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до від 4- до 9-членної кільцевої системи, яка може бути моноциклічною або біциклічною (у якій два кільця є конденсованими, містковими або спіроциклічними), де кільцева система є насиченою та містить від 1 до 4 кілець гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки. Слід розуміти, що гетероциклільна група/фрагмент можуть бути приєднані до решти молекули через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або азоту. Приклади гетероциклільних груп включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, оксазолідиніл, оксетаніл, оксоланіл (тетрагідрофураніл), оксаніл (тетрагідропіраніл), піразолідиніл, оксазолідиніл, імідазолідиніл, тіазолідиніл, діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, 1,4-діазепаніл, азепаніл, азабіцикло[3.2.1]октил, азабіцикло[2.2.1]гептаніл, азаспіро[3.5]нонаніл, 2,6-діазаспіро[3.3]гептаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептаніл та оксаспіро[4.4]нонаніл.

«Арильна» заміщуюча група або «арильний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до моноциклічного або біциклічного кільця ароматичного вуглеводню, приклади якого включають феніл та нафтил.

«Гетероарильна» заміщуюча група або «гетероарильний» фрагмент у заміщуючій групі відноситься до арильної групи, у якій від 1 до 4 кільцевих атомів вуглецю заміщені гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Гетероарильна група/фрагмент можуть бути приєднані до решти молекули через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або азоту. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, тієніл, фурил, фуразаніл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, тетразиніл, хіноксалініл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, хіназолініл, індоліл, 7-азаіндоліл, індолізиніл, індазоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, 1,3-тіазоло[5,4-*b*]піридиніл, 1,3-тіазоло[5,4-*c*]піридиніл та 7H-піроло[2,3-*d*]піримідиніл.

Для уникнення різночитань у відношенні гетероциклільної, арильної та гетероарильної груп слід розуміти, що винахід не охоплює будь-які нестабільні кільцеві структури або будь-які зв'язки O-O, O-S або S-S та що якщо гетероциклільна, арильна або гетероарильна група замінена, замісник може приєднуватися до будь-якого підходящого кільцевого атому.

50 Якщо будь-який з R^5 та R^6 , або R^7 та R^8 , або R^9 та R^{10} , або R^{13} та R^{14} разом з атомом азоту, до якого вони приєднуються, утворюють від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, гетероциклічне кільце може містити один або більше (наприклад, один або два) додаткових кільцевих гетероатомів (наприклад, атоми азоту, кисню або сірки) на додаток до атому азоту, до якого приєднані R^5 та R^6 , або R^7 та R^8 , або R^9 та R^{10} , або R^{13} та R^{14} . Однак слід розуміти, що винахід не охоплює будь-які нестабільні кільцеві структури або будь-які зв'язки O-O, O-S або S-S. Якщо на кільці присутній замісник, тоді він може приєднуватися до будь-якого підходящого кільцевого атому. Приклади таких гетероциклічних кілець включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, азепаніл та 1,4-оксаазепаніл.

60 Для цілей даного винаходу, де комбінація фрагментів називається однією групою, наприклад, алкоксиалкільна, алкілкарбонільна або алкоксикарбонільна, останній названий

фрагмент містить атом, за допомогою якого група приєднується до решти молекули. Приклад алкоксиалкільної групи 3-метоксипропіл ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Якщо будь-яка хімічна група або фрагмент у формулі (I) описані як необов'язково заміщені, слід розуміти, що група або фрагмент можуть бути або незаміщеними, або заміщеними одним або більше вказаними замісниками. Слід розуміти, що кількість та характер замісників буде вибраний таким чином, щоб уникнути стерично небажаних комбінацій.

Кожен X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 незалежно являють собою C, CH або N за умови, що (i) щонайменше один з X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 являє собою N, та (ii) якщо Y^1 являє собою N, тоді X^3 являє собою C.

У варіанті здійснення винаходу щонайменше два з X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 являють собою N. Наприклад, X^1 та X^2 обидва являють собою N, X^3 являє собою C та Y^1 являє собою CH.

У іншому варіанті здійснення щонайменше три з X^1 , X^2 , X^3 та Y^1 являють собою N. Наприклад, кожен з X^1 , X^2 та Y^1 являє собою N та X^3 являє собою C.

R^1 являє собою одну з наступних груп:

(i) водень,

(ii) галоген, (наприклад, фтор, хлор, бром або йод),

(iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкіл,

(iv) $\text{C}_3\text{-C}_6$ або $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл,

(v) $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл (наприклад, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл),

(vi) $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ гідроксиалкіл,

(vii) $-\text{OR}^4$,

(viii) $-\text{SR}^4$,

(ix) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$,

(x) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,

(xi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$,

(xii) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$,

(xiii) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$,

(xiv) $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$,

(xv) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

(xvi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$,

(xvii) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ або

(xviii) від 4- до 5-, 6-, 7-, 8- або 9-членний гетероциклі, який або незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілкарбонілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$, або $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкоксикарбонілу, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ та $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

У варіанті здійснення винаходу R^1 являє собою:

(i) водень,

(ii) фтор або хлор,

(iii) $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_3$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкіл,

(iv) $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл,

(v) $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкіл,

(vi) $\text{C}_1\text{-C}_2$ гідроксиалкіл,

(vii) $-\text{OR}^4$,

(viii) $-\text{SR}^4$,

(ix) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$,

(x) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,

(xi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$,

(xii) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$,

(xiii) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$,

(xiv) $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$,

(xv) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

(xvi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$,

(xvii) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, або

(xviii) від 4- до 5-, 6-, 7-, 8- або 9-членний гетероциклі, що включає один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки, які або незаміщені або заміщені щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраним з оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_3$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілкарбонілу, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкілу, $\text{C}_1\text{-C}_4$, або $\text{C}_1\text{-C}_3$, або $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкоксикарбонілу, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ та $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

У іншому варіанті здійснення винаходу R^1 являє собою:

- (i) водень,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропіл,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гідроксиметил,
- (vii) - OR^4 ,
- (viii) - SR^4 ,
- (ix) - $C(O)R^4$,
- (x) - $C(O)OR^4$,
- (xi) - $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$,
- (xii) - $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$,
- (xiii) - $NHC(O)NHR^4$,
- (xiv) - $NHSO_2R^4$,
- (xv) - $C(O)NR^5R^6$,
- (xvi) - $-(CH_2)_mNR^5R^6$,
- (xvii) - $SO_2NR^5R^6$, або

(xviii) від 4- до 5-, 6-, 7-, 8- або 9-членний гетероциклі, який включає один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню, який або не заміщений, або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, C_1-C_4 , або C_1-C_3 , або C_1-C_2 алкілу (наприклад, метилу, етилу, n-пропілу або n-бутилу), C_1-C_2 алкілкарбонілу, C_1-C_2 алкокси, циклопропілу, C_1-C_4 , або C_1-C_3 , або C_1-C_2 алкоксикарбонілу (наприклад, трет-бутилоксикарбонілу), $-(CH_2)_pNR^7R^8$ та $C(O)NR^7R^8$.

У одному аспекті винаходу гетероциклічна група R^1 вибрана з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, оксазолідинілу, піперазинілу, азаспіро[3.5]нонанілу, 2окса-6-азаспіро[3.3]гептанілу та 2,6-діазаспіро[3.3]гептанілу.

R^4 являє собою водень, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 галогеналкілу, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкокси, C_3-C_6 або C_3-C_5 циклоалкілу, C_6-C_{10} арилу, NR^9R^{10} , оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C_3-C_6 циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано та C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкілу), C_6-C_{10} арил, або від 4- до 7-членний гетероциклі (незаміщений або заміщений щонайменше однією, наприклад, однією, двома, трьома або чотирма незалежно вибраними C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкільними групами).

У варіанті здійснення винаходу R^4 являє собою водень, C_1-C_4 , або C_1-C_3 , або C_1-C_2 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу, трифторметилу, C_1-C_2 алкокси, циклопропілу, фенілу, NR^9R^{10} , оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C_3-C_5 циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, ціано та C_1-C_2 алкілу), феніл, або від 4- до 7-членний гетероциклі (незаміщений або заміщений щонайменше однією, наприклад, однією, двома, трьома або чотирма незалежно вибраними C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкільними групами).

У одному аспекті винаходу гетероциклічна група R^4 являє собою від 4- до 6-членний гетероциклі, який включає один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки. У кращому аспекті від 4- до 6-членний гетероциклі включає єдиний кільцевий атом азоту або єдиний кільцевий атом кисню, приклади якого включають піролідиніл, оксетаніл, оксоланіл та оксаніл.

У додатковому варіанті здійснення винаходу R^4 являє собою водень, C_1-C_3 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, трифторметилу, C_1-C_2 алкокси, циклопропілу, фенілу, NR^9R^{10} , оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C_3-C_4 циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, ціано та C_1-C_2 алкілу), феніл або від 4- до 6-членний гетероциклі (незаміщений або заміщений однією або двома C_1-C_6 алкільними, зокрема, метильними, групами, які можуть бути однаковими або різними).

R^5 та R^6 кожен незалежно являє собою

- (i) водень,

(ii) від C_1 до C_2 , C_3 , C_4 , C_5 або C_6 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкілу, $NR^{11}R^{12}$, C_6 - C_{10} арилу, від 5- до 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членного гетероарилу та від 4- до 6- або 7-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, оксо, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкоксикарбонілу та фенілу),

(iii) C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілкарбоніл,

(iv) C_3 - C_6 циклоалкіл,

(v) C_6 - C_{10} арил,

(vi) від 5- до 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероарил,

(vii) від 4- до 6- або 7-членний гетероцикліл,

причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної груп (групи (v), (vi) та (vii) вище) необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкокси, та C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілкарбонілу,

або R^5 та R^6 можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 6- або 7-членне насичене гетероциклічне кільце, незаміщене або заміщене щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкокси.

У одному аспекті винаходу гетероарильні групи або фрагменти R^5 або R^6 є від 5- до 6-членними моноциклічними кільцями, що включають один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки.

У іншому аспекті винаходу гетероарильні групи або фрагменти R^5 або R^6 є від 5- до 6-членними моноциклічними кільцями, що включають один або два кільцеві атоми азоту, приклади яких включають імідазоліл, піразоліл, піридазиніл та піримідиніл.

У додатковому аспекті винаходу гетероциклільні групи або фрагменти R^5 або R^6 є від 4- до 6-членними моноциклічними кільцями, що включають один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки.

У ще одному аспекті гетероциклільні групи або фрагменти R^5 або R^6 є від 4- до 6-членними моноциклічними кільцями, що включають один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню, приклади яких включають азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, оксетаніл, оксоланіл та оксаніл.

У одному варіанті здійснення кожен R^5 та R^6 незалежно являє собою

(i) водень,

(ii) від C_1 до C_2 , C_3 , C_4 або C_5 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу, C_1 - C_2 алкокси, циклопропілу, $NR^{11}R^{12}$, фенілу, від 5- до 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членного гетероарилу та від 4- до 6-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, оксо, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкоксикарбонілу та фенілу),

(iii) C_1 - C_2 алкілкарбоніл,

(iv) циклопропіл,

(v) феніл,

(vi) від 5- до 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероарил,

(vii) від 4- до 6-членний гетероцикліл,

причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної груп (групи (v), (vi) та (vii) вище) необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 алкокси та C_1 - C_2 алкілкарбонілу.

У іншому варіанті здійснення кожен R^5 та R^6 незалежно являє собою

(i) водень,

(ii) від C_1 до C_2 , C_3 , C_4 або C_5 алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, метокси, циклопропілу, $NR^{11}R^{12}$, фенілу, від 5- до 6-членного гетероарилу та від 4- до 6-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником,

наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, оксо, метилу, метокси, C₁-C₄алкоксикарбонілу та фенілу),

(iii) метилкарбоніл,

(iv) циклопропіл,

5 (v) феніл,

(vi) від 5- до 6-членний гетероарил,

(vii) від 4- до 6-членний гетероцикліл,

причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної груп (групи (v), (vi) та (vii) вище) необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з метилу, метокси та C₁-C₂алкілкарбонілу.

У альтернативному варіанті здійснення R⁵ та R⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють від 4- до 6-членне насичене гетероциклічне кільце, незаміщене або заміщене щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу, оксо та C₁-C₂алкокси.

У одному аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити єдиний кільцевий гетероатом (що є атомом азоту, до якого приєднані R⁵ та R⁶).

У другому аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити другий кільцевий гетероатом, вибраний з азоту або кисню.

У додатковому варіанті здійснення R⁵ та R⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне або піролідинільне кільце, необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу та метокси.

У ще додатковому варіанті здійснення R⁵ та R⁶ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце, заміщене метоксильною групою.

25 Кожен R⁷ та R⁸ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂алкільну або C₃-C₆циклоалкільну групу, або R⁷ та R⁸ можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂алкокси.

У одному аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити єдиний кільцевий гетероатом (що є атомом азоту, до якого приєднані R⁷ та R⁸).

У другому аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити другий кільцевий гетероатом, вибраний з азоту або кисню.

35 У одному варіанті здійснення кожен R⁷ та R⁸ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂ алкільну, зокрема, метильну, групу.

У іншому варіанті здійснення R⁷ та R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне кільце, незаміщене або заміщене, як описано вище у даному документі.

40 Кожен R⁹ та R¹⁰ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂алкільну або C₃-C₆циклоалкільну групу, або R⁹ та R¹⁰ можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 6- або 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂алкокси.

45 У одному аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити єдиний кільцевий гетероатом (що є атомом азоту, до якого приєднані R⁹ та R¹⁰).

У другому аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити другий кільцевий гетероатом, вибраний з азоту або кисню.

50 У одному варіанті здійснення кожен R⁹ та R¹⁰ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆, або C₁-C₄, або C₁-C₂алкільну групу. У іншому варіанті здійснення R⁹ та R¹⁰ обидва являють собою метильну групу.

У додатковому варіанті здійснення R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють від 4- до 6-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, азетидинільне, піролідинільне або піперидинільне), необов'язково заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу, оксо та C₁-C₂алкокси.

У ще додатковому варіанті здійснення R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють від 4- до 6-членне насичене гетероциклічне кільце (наприклад, азетидинільне, піролідинільне або піперидинільне), необов'язково заміщене щонайменше

одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, гідроксилу, оксо та метокси, зокрема, оксо.

Кожен R^{11} та R^{12} незалежно являє собою атом водню або C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкільну, або C_3-C_6 циклоалкільну групу.

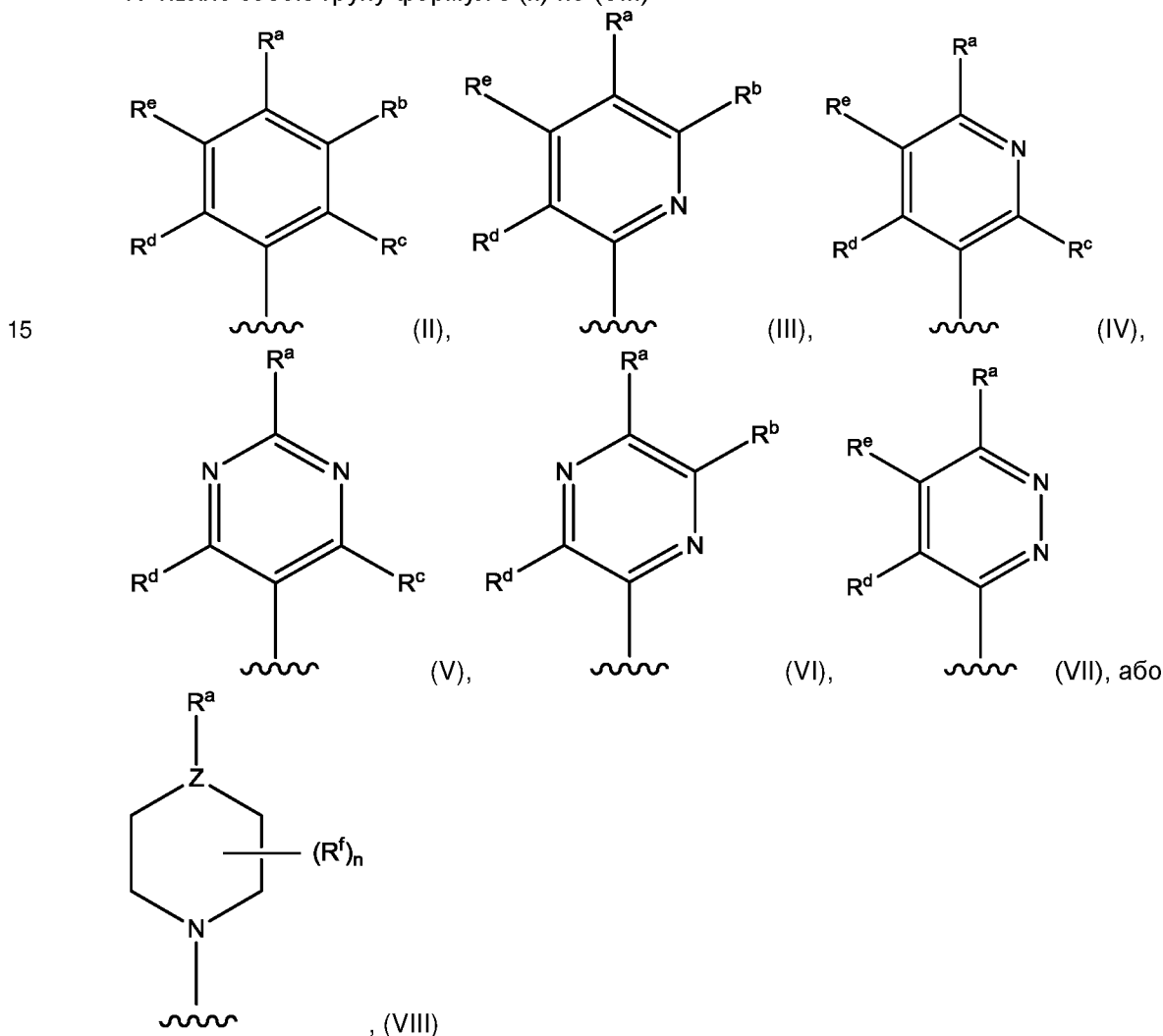
У одному варіанті здійснення кожен R^{11} та R^{12} незалежно являє собою атом водню або C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкільну групу. У іншому варіанті здійснення R^{11} та R^{12} обидва являють собою метильну групу.

У варіанті здійснення винаходу Y^2 являє собою C та R^2 являє собою атом водню або галогену (наприклад, фтор або хлор) або C_1-C_3 алкільну (наприклад, метильну) або аміно (NH_2) групу.

У іншому варіанті здійснення Y^2 являє собою C та R^2 являє собою атом водню або фтору або метильну групу або аміногрупу.

У варіанті здійснення винаходу Y^2 являє собою N, а R^2 відсутній.

R^3 являє собою групу формул з (II) по (VIII)



де у формулах з (II) по (VIII) n являє собою 0 або ціле число 1, 2, 3 або 4, Z являє собою CH або N,

R^a являє собою галоген, ціано, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкіл, C_2-C_6 або C_2-C_4 алкеніл, C_2-C_6 або C_2-C_4 алкініл або C_3-C_6 циклоалкіл, кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, галоген, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкіл, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкокси, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 галогеналкіл, C_3-C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$, та кожен R^f незалежно являє собою галоген, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкіл, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 алкокси, C_1-C_6 , або C_1-C_4 , або C_1-C_2 галогеналкіл, C_3-C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$.

Слід розуміти, що якщо присутні більше одного замісника $NR^{13}R^{14}$ у будь-якій з формул з (II) по (VIII), тоді вони можуть бути однаковими або різними.

У варіанті здійснення винаходу R^a являє собою галоген, ціано або C_2-C_6 або C_2-C_4 алкініл.

У іншому варіанті здійснення R^a являє собою фтор, хлор, ціано або C_2-C_4 алкініл.

Ще у іншому варіанті здійснення R^a являє собою хлор, ціано або етиніл.

У одному варіанті здійснення винаходу кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, галоген, C_1 - C_2 алкіл, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкіл (наприклад, трифторметил) або $NR^{13}R^{14}$.

5 У додатковому варіанті здійснення кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкіл, метокси, трифторметил або $NR^{13}R^{14}$.

У одному варіанті здійснення винаходу кожен з R^f незалежно являє собою галоген, C_1 - C_2 алкіл, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкіл (наприклад, трифторметил) або $NR^{13}R^{14}$.

10 У додатковому варіанті здійснення кожен R^f незалежно являє собою фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкіл, метокси, трифторметил або $NR^{13}R^{14}$.

У іншому варіанті здійснення p являє собою 0 у формулі (VIII), таким чином, що R^f відсутній.

У варіанті здійснення винаходу R^3 являє собою групу формули (II), у якій R^a , R^b , R^c , R^d та R^e приймають зазначені раніше у даному документі значення.

15 У додатковому варіанті здійснення R^3 являє собою групу формули (II), у якій R^a являє собою ціано та кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкіл, метокси, трифторметил або $NR^{13}R^{14}$.

У ще додатковому варіанті здійснення R^3 являє собою групу формули (II), у якій R^a являє собою ціано, R^c являє собою метил, та кожен з R^b , R^d та R^e незалежно являє собою водень, фтор або метил.

20 Ще у іншому варіанті здійснення R^3 являє собою групу формули (II), у якій R^a являє собою ціано, R^c являє собою метил, та кожен з R^b , R^d та R^e являє собою водень.

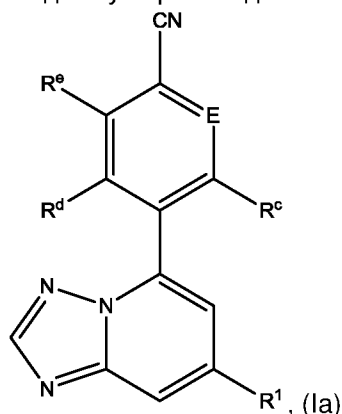
Кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілну, або C_3 - C_6 циклоалкілну групу, або R^{13} та R^{14} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 6- або 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками), незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкокси групи.

У одному аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити єдиний кільцевий гетероатом (що є атомом азоту, до якого приєднані R^{13} та R^{14}).

30 У другому аспекті насичене гетероциклічне кільце може містити другий кільцевий гетероатом, вибраний з азоту або кисню.

У одному варіанті здійснення кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 , або C_1 - C_4 , або C_1 - C_2 алкілну групу. У іншому варіанті здійснення кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або метильну групу. Ще у іншому варіанті здійснення R^{13} та R^{14} обидва являють собою атом водню.

У одному варіанті здійснення винахід являє собою сполуку формули (Ia)



у якій R^1 являє собою $NHC(O)R^4$ або NR^5R^6 ;

Е являє собою атом азоту або CR^b ;

40 кожен R^b та R^e незалежно являють собою атом водню або фтору;

кожен R^c та R^d незалежно являють собою атом водню, фтору або хлору або метильну групу;

та

R^4 , R^5 та R^6 приймають зазначені вище значення.

45 У одному аспекті R^1 у формулі (Ia) являє собою $NHC(O)R^4$, де R^4 являє собою C_1 - C_3 алкілну або C_3 - C_6 циклоалкілну групу.

У іншому аспекті R^1 у формулі (Ia) являє собою NR^5R^6 , де кожен R^5 та R^6 являє собою атом водню.

Приклади сполук винаходу включають:

- 5-(2,4-дихлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 5-(4-хлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 4-{7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 5 2-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 2,6-дифтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 5-(4-хлор-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 10 2-хлор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2-(трифторметил)бензонітрил;
- 5-(4-хлор-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
- 2-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-3-карбонітрил;
- 15 5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-2-карбонітрил;
- 4-[[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл]бензонітрил;
- 2-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл]бензонітрил;
- 4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 2-фтор-4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 20 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
- 5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піримідин-2-карбонітрил;
- 5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піразин-2-карбонітрил;
- 2,3-дифтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-фтор-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-2-карбонітрил;
- 25 4-метил-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-2-карбонітрил;
- 3,5-диметил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридазин-3-карбонітрил;
- 6-метил-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-2-карбонітрил;
- 2-фтор-5-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 30 3-хлор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-метокси-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 5-метил-6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-3-карбонітрил;
- 3-етил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-фтор-5-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 35 3-аміно-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 3-бром-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 1-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піперидин-4-карбонітрил;
- 4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил;
- 4-[[7-(гідроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 40 метил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат;
- 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонова кислота;
- 4-{7-циклопропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 4-{7-(піролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метоксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 45 4-{7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 4-{7-(3-метилпіролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-(3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 50 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- N-(3-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- N-(4-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-(6-метилпіридазин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 55 N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- N-[(4-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-[(3-метоксифеніл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 5-(4-ціанофеніл)-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 60 N-бутил-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;

- 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5 трет-бутил-3-({[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формахід}-метил)азетидин-1-карбоксилат;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 10 5-(4-ціанофеніл)-N-(пропан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-ілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(1-метилазетидин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 15 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-гідроксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 4-(5-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил;
 4-{5-[3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 1-[7-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл]-N-метилпіролідин-2-карбоксамід;
 4-{5-[2S]-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 20 4-{5-[3-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[(1-метилпіперидин-3-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[(1-ацетилпіперидин-3-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 25 4-(5-{[(1-метилпіперидин-4-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил;
 4-(5-{[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-бензонітрил;
 4-{5-(диметиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-(піролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[(циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 30 4-{5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-(5-{[2-(піролідин-1-іл)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил;
 4-(5-{[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-бензонітрил;
 4-(5-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-бензонітрил;
 4-{5-(2-метилпіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 35 4-{5-(3-метилпіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-(2,5-диметилпіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-(2-циклопропілпіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[2-(2-метилпропіл)піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 40 4-{5-[(3-метилбутил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-(циклопропіламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-{5-[3-(2-метилпропіл)піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 4-(5-{7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил;
 4-{5-[циклопропіл(метил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
 45 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксан-4-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 50 4-{7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2,2-дифторетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-(7-{[3-(морфолін-4-іл)пропіл]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 55 4-{7-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3-метоксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксолан-2-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-(7-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-{7-(бензиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 60 4-(7-{[(2-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;

- 4-(7-[(3-фторфеніл)метил]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-(7-[(4-фторфеніл)метил]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-[7-(циклопропілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-(бензилокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 5 трет-бутил N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензамід;
 трет-бутил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 10 2-фтор-4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[(3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-(7-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 2-фтор-4-(7-[(3-фенілоксетан-3-іл)метил]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 15 4-{7-[2-(диметиламіно)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(оксолан-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[2-(2-оксопіролідін-1-іл)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 20 2-фтор-4-[7-(оксолан-3-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксопіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-N-метилацетамід;
 2-фтор-4-[7-(морфолін-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 25 2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-[7-(3-метоксиазетидін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 30 трет-бутил 4-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]піперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил 6-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат;
 метил N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
 35 4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-сульфонамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензолсульфонамід;
 3-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-фенілсечовина;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метоксипропанамід;
 40 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-фенілацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-пропанамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метоксиацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклобутан-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксан-4-іл)ацетамід;
 45 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метилциклопропан-1-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(піперидін-1-іл)ацетамід;
 (2S)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
 (2R)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
 50 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(диметиламіно)-ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-метилциклопропан-1-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксан-3-карбоксамід;
 55 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-4-метилоксан-4-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метилоксетан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоксамід;
 60

- N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-циклопропілацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метокси-2-метилпропанамід;
1-ціано-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-1-
карбоксамід;
5 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-фторциклобутан-1-
карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксетан-3-іл)ацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;
10 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-пропанамід;
4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
2-(азетидин-1-іл)-N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
15 4-[7-аміно-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
5-(4-етинілфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
4-(7-[(пропан-2-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-(7-[(2,2,2-трифторетил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-бензонітрил;
4-(7-[(оксетан-3-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
20 4-(7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-бензонітрил;
4-(7-[(2,2-дифторетил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[7-[(3-хлорфеніл)метил]аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-(7-[(циклопропілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[7-[(3-метоксифеніл)метил]аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
25 4-[7-[(3-метоксиазетидин-1-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-(7-[(оксолан-3-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-(7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[7-[(циклопропіламіно)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
циклопропілметил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
30 2-метоксиетил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
1-метилпіперидин-4-іл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-
іл]карбамат;
3-(диметиламіно)пропіл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-
іл]карбамат;
35 2-(диметиламіно)етил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-
іл]карбамат;
оксолан-3-іл N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
2,6-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
40 3-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
3-хлор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
3-фтор-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}піридин-2-карбонітрил;
2,3-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
45 2-фтор-5-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил;
4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метилбензонітрил;
4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-фторбензонітрил;
4,6-диметил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил;
5-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
50 5-(4-хлор-3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
2-фтор-4-[6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метилбензонітрил;
3-фтор-4-[6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[5-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил;
55 4-[7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
2-фтор-4-[7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2-фтор-5-метилбензонітрил;
4-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піперазин-1-карбонітрил;
3,5-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
60 2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

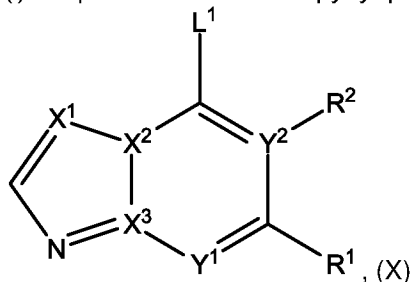
4-[7-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил]ацетамід;
 N-[[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил]циклопропан-карбоксамід;
 4-[6-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2-фтор-3-метилбензонітрил гідрохлорид;
 5-[6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 4-[7-(піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метил-бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-[7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2,3-дифторбензонітрил;
 4-[7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід;
 6-аміно-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піридин-2-карбонітрил;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідроксиацетамід;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанамід;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідрокси-2-метилпропанамід;
 N-[5-(6-Ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 трет-Бутил N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 N-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-2-карбоксамід;
 N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;
 3-Фтор-4-[7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(6-Ціано-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 5-[7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-4-метилпіридин-2-карбонітрил;
 4-[7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;
 5-[7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 3-Метил-4-(7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 N-[5-(6-Ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;
 4-[5-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 4-[7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3,5-дифторбензонітрил;
 4-[5-[(Циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-3-метил-бензонітрил;
 4-[5-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]-3-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоксамід;
 4-[7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-хлорбензонітрил;
 4-[7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-2,3-дифторбензонітрил;
 N-[5-(2-Хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 N-[5-(4-Ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід; та їх

фармацевтично прийнятні солі.

Необхідно відмітити, що кожна з хімічних сполук, перерахованих вище, являє собою окремий та незалежний аспект винаходу.

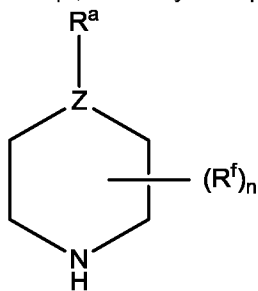
Даний винахід додатково являє собою процес приготування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, який включає

(i) якщо R^3 являє собою групу формул з (II) по (VII), взаємодію сполуки формули (X)



де L^1 являє собою відхідну групу (наприклад, атом галогену, трибутил станіл, боронову кислоту ($B(OH)_2$) або бороновий ефір або триметилсилан) та X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , R^1 та R^2 приймають зазначені вище значення, зі сполукою формули (XI), $R^3 - L^2$, де L^2 являє собою фрагмент боронової кислоти або боронового ефіру або атом водню, та R^3 приймає зазначене вище значення, у присутності паладієвого каталізатору (наприклад, хлориду паладію(II), ацетату паладію(II), біс(добензиліденацетон)паладію(0) або тетракіс(трифенілфосфін)паладію) та основи (наприклад, карбонату натрію, карбонату калію, фосфату калію та т. п.); або

(ii) якщо R^3 являє собою групу формули (VIII), взаємодію сполуки формули (X), як визначено у (i) вище, зі сполукою формули (XII)



де n , Z , R^a та R^f приймають зазначене вище значення;

та необов'язково виконання після цього однієї або більше з наступних процедур:

- перетворення сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I);
- видалення будь-яких захисних груп;
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

Процес (i) легко проходить у атмосфері азоту, у органічному розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, ацетонітрил або N-метилпіролідон, та при температурі у діапазоні, наприклад, від 20 до 120 °C.

Процес (ii) легко проходить у органічному розчиннику, такому як диметилсульфоксид, N-метилпіролідон, етанол, ізопропіловий спирт, ацетонітрил або тетрагідрофуран, та при температурі у діапазоні, наприклад, від 20 до 180 °C.

Сполуки формул (X), (XI) та (XII) або доступні для придбання, або добре відомі у літературі, або можуть бути приготовлені за допомогою відомих методик.

У одному варіанті здійснення сполука формули (I) може бути перетворена у іншу сполуку формули (I). Наприклад, сполука формули (I), у якій R^1 являє собою алкокси карбонільну групу, -C(O)OR⁴, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою гідроксиметильну групу, шляхом взаємодії першої з відновлюючим агентом, таким як борогідрид літію, у присутності полярного розчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі у діапазоні від 0 до 20 °C або 25 °C.

У альтернативному варіанті сполука формули (I), у якій R^1 являє собою карбоксильну групу, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою амідну групу, -C(O)NR⁵R⁶, при взаємодії першої з аміном формули (XX), HNR⁵R⁶, де R^5 та R^6 мають зазначені раніше у даному документі значення,

(a) у присутності відомого зв'язуючого реагенту, такого як EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) або HOAt (7-аза-1-гідроксибензотриазол), або

(b) з HATU (1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній 3-оксид гексафторфосфат), у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін.

Сполука формули (I), у якій R^1 являє собою атом галогену, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою -NR⁵R⁶, шляхом взаємодії першої з аміном формули (XX), HNR⁵R⁶, (a) у полярному розчиннику, такому як етанол, у атмосфері азоту та при підвищеній температурі, наприклад, у діапазоні від 70 до 180 °C, або (b) у присутності паладійорганічного каталізатору, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0), та дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну з основою, такою як карбонат цезію, у полярному розчиннику, такому як діоксан, при підвищеній температурі, наприклад, у діапазоні від 90 до 150 °C.

Сполука формули (I), у якій R^1 являє собою атом галогену, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою групу, -OR⁴, шляхом взаємодії першої зі спиртом формули (XXIa), R⁴OH, де R^4 приймає зазначене раніше у даному документі значення, у присутності ацетату паладію(II) та [1,1'-бінафтален]-2-ілди-трет-бутилфосфіну у вуглеводневому розчиннику, такому як толуол, у атмосфері азоту та при підвищеній температурі, наприклад, у діапазоні від 100 до 130 °C.

Сполука формули (I), у якій R^1 являє собою атом галогену, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою $-SR^4$, шляхом взаємодії першої з тіолом формули (XXIb), $NaSR^4$, у полярному розчиннику, такому як диметилформамід, у атмосфері азоту та при кімнатній температурі (від 20 до 25 °C).

Сполука формули (I), у якій R^1 являє собою атом галогену, може бути перетворена у відповідну сполуку формули (I), у якій R^1 являє собою групу, $-NHC(O)R^4$, шляхом взаємодії першої зі сполукою формули (XXII), $R^4C(O)NH_2$, де R^4 приймає зазначене раніше у даному документі значення, у присутності карбонату цезію, паладійорганічного каталізатору, наприклад, тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0), та дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну, у полярному розчиннику, такому як діоксан та у атмосфері азоту.

У альтернативному варіанті сполуки формули (I), у яких R^1 являє собою групу, $-NHC(O)R^4$, можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук формули (I), у яких R^1 являє собою аміногрупу, зі сполуками формули (XXIII), $R^4C(O)L^3$, де L^3 являє собою атом галогену, наприклад, хлору, та R^4 приймає зазначене раніше у даному документі значення, у присутності каталітичної кількості N,N-диметилформаміду.

У іншому альтернативному варіанті сполуки формули (I), у яких R^1 являє собою групу, $-NHC(O)R^4$, можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук формули (I), у яких R^1 являє собою аміногрупу, зі сполуками формули (XXIV), $R^4C(O)OH$, де R^4 приймає зазначене раніше у даному документі значення.

(а) у присутності відомого зв'язуючого реагенту, такого як EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) або HOAt (7-аза-1-гідроксибензотриазол), або

(б) з HATU (1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній 3-оксид гексафторфосфат), у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, або

(с) з розчином пропілфосфінового ангідриду у присутності основи, такої як триетиламін.

Спеціалістам у даній галузі зрозуміло, що у процесах, що відбуваються відповідно до даного винаходу, може знадобитися захист певних функціональних груп, таких як фенольні, гідроксильні або аміногрупи у реагентах, за допомогою захисних груп. Таким чином, одержання сполук формули (I) може включати введення та/або видалення однієї або більше захисних груп на відповідній стадії.

Захист функціональних груп та зняття з них захисту описаний у роботі «Захисні групи у органічній хімії» за редакцією Дж.У.Ф. МакОмі, «Пленум прес», 1973 р., та у роботі «Захисні групи у органічному синтезі», 3-є видання, Т.У. Грін та П.Г.М. Уатс, «Уайлі-Інтерсаєнс», 1999 р.

Сполуки формули (I) вище можуть бути перетворені у їх фармацевтично прийнятну сіль, переважно сіль приєднання кислоти, таку як сіль мурашиної кислоти, напівсіль мурашиної кислоти, хлористоводневу, гідробромідну, бензенсульфонатну (безилат) сіль, сахарин (наприклад, моносахарин), трифторацетатну, сульфатну, азотнокислу, фосфатну, оцтовокислу, фумаровокислу, малеїновокислу, виннокислу, молочнокислу, лимоннокислу, піровинограднокислу, бурштиновокислу, валеріанокислу сіль, сіль пропанової кислоти, бутаноатну, малоновокислу, щавлевокислу, 1-гідроки-2-нафтоїнокислу (ксинафоат), метансульфонатну або р-толуенсульфонатну сіль.

У одному аспекті винаходу сполуки формули (I) можуть мати одну або більше радіоактивних міток. Такі радіоактивні мітки можуть бути введені за допомогою реактивів, що містять радіоактивні мітки, у процесі синтезу сполук формули (I), або можуть бути введені шляхом зв'язування сполук формули (I) з комплексоутворюючими фрагментами, здатними зв'язуватися з атомом радіоактивного металу. Такі варіанти сполук з радіоактивними мітками можна використовувати, наприклад, у візуалізаційній діагностиці.

Якщо не зазначене інше, будь-який зазначений у даному документі атом може також бути ізотопом названого атому. Наприклад, термін «водень» охоплює 1H , 2H та 3H . За аналогією необхідно розуміти, що атоми вуглецю включають ^{12}C , ^{13}C та ^{14}C , атоми азоту виключають ^{14}N та ^{15}N , та атоми азоту включають ^{16}O , ^{17}O та ^{18}O .

У додатковому аспекті винаходу сполуки формули (I) можуть бути ізотопно-міченими. Як використано у даному описі, «ізотопно-мічена» сполука являє собою сполуку, у якій поширеність певного нукліду у певному положенні атому у молекулі збільшується понад рівень, який зустрічається у природі.

Сполуки формули (I) та їх солі можуть бути у формі гідратів або сольватів, які утворюють аспект даного винаходу. Такі сольвати можуть бути утворені із загальними органічними розчинниками, включаючи, але не обмежуючись цим, спиртові розчинники, наприклад, метиловий, етиловий або ізопропіловий спирт.

Якщо сполуки формули (I) можуть існувати у стереоізомерній формі, слід розуміти, що винахід охоплює використання всіх геометричних та оптичних ізомерів (включаючи

атропоізомери) сполук формули (I) та їх суміші, включаючи рацемати. Використання таутомерів та їх сумішей також становить аспект даного винаходу. Особливо кращі енантімерно чисті форми.

5 Сполуки формули (I) та їх солі можуть бути аморфними або у поліморфній формі або являти собою суміш будь-якого з названого, кожен варіант із яких утворює аспект даного винаходу.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі мають активність фармацевтичних препаратів та можуть використовуватися для лікування станів, пов'язаних з фактором, що індукується гіпоксією (HIF), та/або іншими обумовленими гіпоксією змінами, що не залежать від HIF.

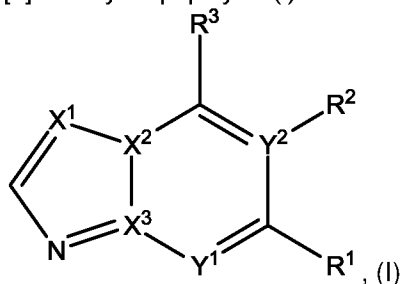
10 Таким чином, даний винахід представляє сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено раніше у даному документі, для застосування у терапії, зокрема для лікування станів, пов'язаних з фактором, індукованим гіпоксією, та/або іншими обумовленими гіпоксією змінами, що не залежать від HIF.

15 Даний винахід також представляє використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено раніше у даному документі, для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, пов'язаних з фактором, індукованим гіпоксією, та/або іншими обумовленими гіпоксією змінами, що не залежать від HIF.

20 Даний винахід додатково представляє спосіб лікування стану, пов'язаного з фактором, індукованим гіпоксією, та/або іншими обумовленими гіпоксією змінами, що не залежать від HIF, який включає введення пацієнтові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено раніше у даному документі.

Приклади кращих варіантів здійснення даного винаходу перераховані нижче.

[1] Сполука формули (I)



де

X¹ являє собою N; X² являє собою N; X³ являє собою C; Y¹ являє собою CH;

30 R¹ являє собою водень, галоген, C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, C₁-C₆ алкоксиC₁-C₆алкіл, C₁-C₆гідроксиалкіл, -OR⁴, -SR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -(CH₂)_mNHC(O)R⁴, -(CH₂)_mNHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHSO₂R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_mNR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶ або від 4- до 9-членний гетероцикліл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з оксо, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкілкарбонілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкоксикарбонілу, -(CH₂)_pNR⁷R⁸ та C(O)NR⁷R⁸);

m являє собою 0 або 1;

35 p являє собою 0 або 1;

R⁴ являє собою водень, C₁-C₆алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, NR⁹R¹⁰, оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C₃-C₆циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, ціано та C₁-C₆алкілу), C₆-C₁₀арил або від 4- до 7-членний гетероцикліл (незаміщений або заміщений щонайменше одним C₁-C₆алкілом);

40 кожен R⁵ та R⁶ незалежно являють собою водень, C₁-C₆алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, NR¹¹R¹², C₆-C₁₀арилу, від 5- до 10-членного гетероарилу та від 4- до 7-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, оксо, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкоксикарбонілу та фенілу), C₁-C₆алкілкарбоніл, C₃-C₆циклоалкіл, C₆-C₁₀арил, від 5- до 10-членний гетероарил, від 4- до 7-членний гетероцикліл, причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної групи необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси та C₁-C₆алкілкарбонілу,

або R^5 та R^6 можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, незаміщене або заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

кожен R^7 та R^8 незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^7 та R^8 можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

кожен R^9 та R^{10} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^9 та R^{10} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси;

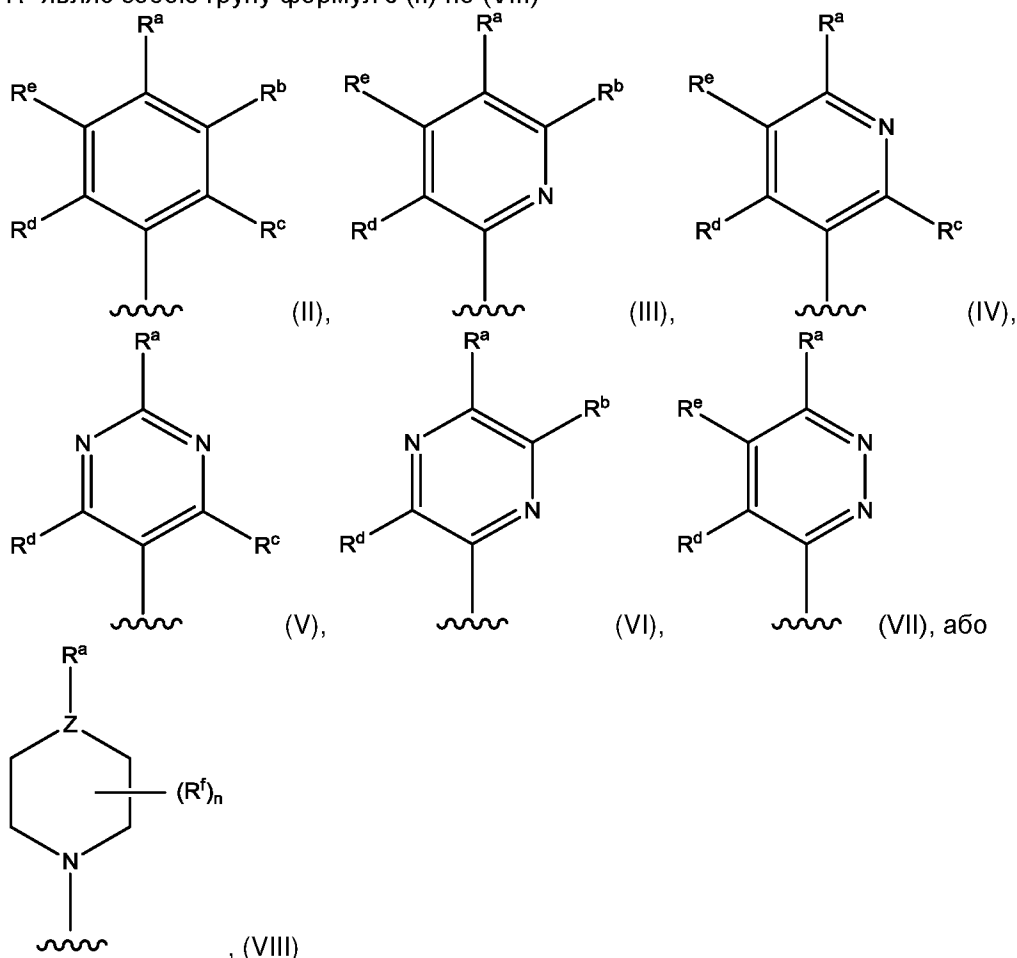
кожен R^{11} та R^{12} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу;

Y^2 являють собою C або N;

якщо Y^2 являє собою C, R^2 являє собою атом водню або галогену або C_1 - C_3 алкільну групу або аміногрупу;

якщо Y^2 являє собою N, R^2 відсутній;

R^3 являє собою групу формул з (II) по (VIII)



де у формулах з (II) по (VIII) n являє собою 0 або ціле число від 1 до 4, Z являє собою СН або N,

R^a являє собою галоген, ціано, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_3 - C_6 циклоалкіл, кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$, та кожен R^f незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$; та

кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^{13} та R^{14} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене

щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆алкокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

[2] Сполука за пунктом [1] вище, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою

- (i) водень,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропіл,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гідроксиметил,
- (vii) - OR⁴,
- (viii) - SR⁴,
- (ix) - C(O)R⁴,
- (x) - C(O)OR⁴,
- (xi) -(CH₂)_mNHC(O)R⁴,
- (xii) -(CH₂)_mNHC(O)OR⁴,
- (xiii) - NHC(O)NHR⁴,
- (xiv) - NHSO₂R⁴,
- (xv) - C(O)NR⁵R⁶,
- (xvi) -(CH₂)_mNR⁵R⁶,
- (xvii) - SO₂NR⁵R⁶, або

(xviii) від 4- до 9-членний гетероцикліл, який включає один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню, який або не заміщений, або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, C₁-C₄алкілу, C₁-C₂алкілкарбонілу, C₁-C₂алкокси, циклопропілу, C₁-C₄алкоксикарбонілу, -(CH₂)_pNR⁷R⁸ та C(O)NR⁷R⁸.

[3] Сполука за пунктом [1] вище, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою -(CH₂)_mNHC(O)R⁴ або -(CH₂)_mNR⁵R⁶ та m дорівнює 0.

[4] Сполука за пунктом [1], [2] або [3] вище, яка відрізняється тим, що R⁴ являє собою водень, C₁-C₃алкіл (незаміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, трифторметилу, C₁-C₂алкокси, циклопропілу, фенілу, NR⁹R¹⁰, оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C₃-C₄циклоалкіл (незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, ціано та C₁-C₂алкілу), феніл або від 4- до 6-членний гетероцикліл (незаміщений або заміщений однією або двома C₁-C₆алкільними групами).

[5] Сполука за пунктом [1], [2], [3] або [4] вище, яка відрізняється тим, що кожен R⁵ та R⁶ незалежно являє собою

(i) водень,

(ii) від C₁ до C₅ алкіл (незаміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, метокси, циклопропілу, NR¹¹R¹², фенілу, від 5- до 6-членного гетероарилу та від 4- до 6-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщені одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, оксо, метилу, метокси, C₁-C₄алкоксикарбонілу та фенілу),

(iii) метилкарбоніл,

(iv) циклопропіл,

(v) феніл,

(vi) від 5- до 6-членний гетероарил, або

(vii) від 4- до 6-членний гетероцикліл,

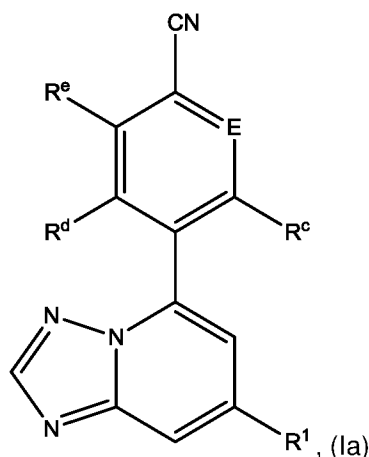
причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної груп (групи (v), (vi) та (vii) вище) необов'язково заміщена одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з метилу, метокси та C₁-C₂алкілкарбонілу.

[6] Сполука за пунктом [1], [2], [3], [4] або [5] вище, яка відрізняється тим, що R³ являє собою групу формули (II) або групу формули (IV).

[7] Сполука за пунктом [1], [2], [3], [4], [5] або [6] вище, яка відрізняється тим, що R^a являє собою ціано.

[8] Сполука за пунктом [1], [2], [3], [4] або [5], яка відрізняється тим, що R³ являє собою групу формули (II), у якій R^a являє собою ціано, R^c являє собою метил, та кожен з R^b, R^d та R^e незалежно являє собою водень, фтор або метил.

[9] Сполука за пунктом [1] вище формули (Ia),



де R^1 являє собою $NHC(O)R^4$ або NR^5R^6 ;

Е являє собою атом азоту або CR^b ;

кожен R^b та R^e незалежно являє собою атом водню або фтору;

кожен R^c та R^d незалежно являє собою атом водню, фтору або хлору або метильну групу;

R^4 являє собою C_1 - C_3 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу; та

кожен R^5 та R^6 являє собою атом водню.

[10] Сполука формули (I), як зазначено у п. [1] вище, що є наступною:

5-(2,4-дихлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

5-(4-хлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

4-{7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

2-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

2,6-дифтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

5-(4-хлор-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

2-хлор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-(трифторметил)бензонітрил;

5-(4-хлор-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;

2-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил;

5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;

4-[[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил;

2-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил;

4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

2-фтор-4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;

5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил;

5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піразин-2-карбонітрил;

2,3-дифтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-фтор-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;

4-метил-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;

3,5-диметил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридазин-3-карбонітрил;

6-метил-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;

2-фтор-5-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-хлор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-метокси-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

5-метил-6-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил;

3-етил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-фтор-5-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-аміно-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

3-бром-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

1-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперидин-4-карбонітрил;

4-{7-(гідроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

метил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат;

- 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонова кислота;
 4-{7-циклопропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(піролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метоксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5 4-{7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(3-метилпіролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 10 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-(3-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-(4-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(6-метилпіридазин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 15 N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-[(4-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(3-метоксифеніл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 20 N-бутил-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 25 трет-бутил-3-({[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід}-метил)азетидин-1-карбоксилат;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 30 5-(4-ціанофеніл)-N-(пропан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-ілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(1-метилазетидин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 35 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-гідроксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 40 4-{7-[(оксан-4-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2,2-дифторетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 45 4-{7-[(3-(морфолін-4-іл)пропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3-метоксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксолан-2-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-(диметиламіно)етил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 50 4-{7-(бензиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(4-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(циклопропілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 55 4-{7-(бензилокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 трет-бутил N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензамід;
 60 трет-бутил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;

- 2-фтор-4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-(7-{[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 5 2-фтор-4-(7-{[(3-фенілоксетан-3-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-{7-[2-(диметиламіно)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[2-(піролідін-1-іл)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(оксолан-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 10 2-фтор-4-{7-[2-(2-оксопіролідін-1-іл)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(оксолан-3-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксопіролідін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-N-метилацетамід;
 15 2-фтор-4-[7-(морфолін-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-[7-(3-метоксиазетидін-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 20 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 трет-бутил 4-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]піперазин-1-карбоксилат;
 трет-бутил 6-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат;
 метил N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 25 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
 4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-сульфонамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензолсульфонамід;
 3-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-фенілсечовина;
 30 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метоксипропанамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-фенілацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-пропанамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метоксиацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклобутан-карбоксамід;
 35 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксан-4-іл)ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метилциклопропан-1-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(піперидин-1-іл)ацетамід;
 (2S)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
 40 (2R)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(диметиламіно)-ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-метилциклопропан-1-карбоксамід;
 45 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-4-метилоксан-4-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метилоксетан-3-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-3-карбоксамід;
 50 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-циклопропіл-ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метокси-2-метилпропанамід;
 1-ціано-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-1-карбоксамід;
 55 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-фторциклобутан-1-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксетан-3-іл)ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;
 60 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифторпропанамід;

- 4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
 5 2-(азетидин-1-іл)-N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-[7-аміно-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 5-(4-етинілфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 4-(7-[[пропан-2-іл)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[2,2,2-трифторетил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 10 4-(7-[[оксетан-3-іл)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[оксетан-3-ілметил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[2,2-дифторетил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-[[3-хлорфеніл)метил]аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[циклопропілметил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 15 4-[7-[[3-метоксифеніл)метил]аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-[[3-метоксиазетидин-1-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[оксолан-3-іл)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-[[оксолан-3-ілметил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-[[циклопропіламіно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 20 циклопропілметил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 2-метоксиетил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 1-метилпіперидин-4-іл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 3-(диметиламіно)пропіл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 25 2-(диметиламіно)етил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 оксолан-3-іл N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метилбензонітрил;
 4-[7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-фторбензонітрил;
 4,6-диметил-5-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]піримідин-2-карбонітрил;
 5-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 5-(4-хлор-3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 35 4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;
 3-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 40 4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперазин-1-карбонітрил;
 3,5-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-[7-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-{[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил}ацетамід;
 45 N-{[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил}циклопропан-карбоксамід;
 4-{6-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-3-метилбензонітрил гідрохлорид;
 5-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 4-[7-(піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 50 4-[7-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метил-бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил;
 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 55 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід;
 6-аміно-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідроксиацетамід;
 N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанамід;

N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідрокси-2-метилпропанамід;

N-[5-(6-Ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;

трет-Бутил N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;

N-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-2-карбоксамід;

N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;

N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;

3-Фтор-4-{7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;

N-[5-(6-Ціано-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;

5-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-4-метилпіридин-2-карбонітрил;

4-{7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;

N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід;

5-{7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;

3-Метил-4-{7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-

іл}бензонітрил;

N-[5-(6-Ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-

іл]циклопропанкарбоксамід;

4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3,5-дифторбензонітрил;

N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоксамід;

4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-хлорбензонітрил;

4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил;

N-[5-(2-Хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід; або

N-[5-(4-Ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

[11] Фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено у п. [1] вище, у комбінації з фармацевтично прийнятим ад'ювантом, розріджувачем або носієм та необов'язково одним або більше іншими терапевтичними засобами.

[12] Фармацевтична композиція за п. [11] вище, що є інгібітором пролілгідроксилази.

[13] Фармацевтична композиція за п. [11] вище, що є агентом для лікування гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій.

[14] Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, як зазначено у [1] вище, для застосування у терапії.

[15] Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, як зазначено у п. [1] вище, для використання у лікуванні гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій.

[16] Спосіб інгібування PHD у пацієнта, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено у п. [1] вище.

[17] Спосіб лікування гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій, який включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено у п. [1] вище.

[18] Використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено у п. [1] вище, для одержання лікарського препарату для лікування гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій.

У контексті даного опису термін «терапія» також включає «профілактику», якщо немає конкретних вказівок про зворотне. Терміни «терапевтичний» та «терапевтично» повинні тлумачитися відповідно.

Очікується, що профілактика, у першу чергу, стосується людей, у яких раніше спостерігалися описані розлади або стани, або у яких з інших причин висока ймовірність розвитку описаних розладів або станів. Людина попадає у групу ризику щодо розвитку певних розладів або станів, як правило, якщо у її близьких родичів спостерігалися подібні розлади або стани, або якщо у результаті генетичної діагностики або обстеження була виявлена уразливість

до розвитку подібного розладу або стану, або якщо у людини спостерігається продромальна стадія захворювання.

Терміни «лікувати», «лікування», «лікуючий» включають поліпшення описаних у даному документі станів. Терміни «лікувати», «лікування», «лікуючий» включають усі процеси, що забезпечують уповільнення, переривання, припинення, контроль або зупинку стану або розвитку станів, описаних у даному документі, але не обов'язково означають повне усунення всіх симптомів або лікування стану. Передбачається, що терміни «лікувати», «лікування» та «лікуючий» включають терапевтичне, а також профілактичне лікування даних станів.

Використовувані у даному описі терміни «стан», «розлад» та «захворювання» відносяться до будь-якого нездорового або ненормального стану. Термін «стани, пов'язані з фактором, що індукується гіпоксією, та/або іншими обумовленими гіпоксією змінами, що не залежать від HIF» включає стани, розлади та захворювання, при яких інгібування PHD, зокрема PHD1, виявляє терапевтичний ефект, такі як гіпоксичні або ішемічні стани, приклади яких включають:

(1) Серцево-судинні та метаболічні розлади: інсульт; інфаркт міокарда; включаючи гострий інфаркт міокарда; застійна серцева недостатність; атеросклероз; хронічна венозна недостатність; серцевий цироз печінки; діабет; гостра декомпенсована серцева недостатність; серцева недостатність після інфаркту міокарда; захворювання периферичних артерій; та оклюзійне ураження артерії;

(2) Гематологічні порушення: анемія;

(3) Легеневі розлади: хронічне обструктивне захворювання легенів; емболія легенів; гірська хвороба; гостра дихальна недостатність; та інтерстиціальне захворювання легенів (ILD), включаючи ідіопатичне ILD, таке як ідіопатичний легеневий фіброз, десквамативна інтерстиціальна пневмонія, неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, криптогенна організуюча пневмонія, респіраторний бронхіоліт з інтерстиціальною хворобою легенів, гостра інтерстиціальна пневмонія або лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія;

(4) Ниркові розлади: гостра ниркова недостатність; гостре ураження нирок; хронічна ниркова недостатність; та ішемічно-реперфузійне ушкодження нирок;

(5) Рак: лейкемія (хронічний мієлобластний лейкоз та хронічна лімфоцитарна лейкемія); рак молочної залози; рак сечостатевої системи; рак шкіри; рак кісток; рак передміхурової залози; рак печінки; рак мозку; рак гортані, жовчного міхура, прямої кишки, паразитовидних залоз, щитовидної залози, надниркової залози, нервової тканини, сечового міхура, голови, шиї, шлунку, бронхів та нирок; базально-клітинний рак, плоскоклітинний рак, метастатична карцинома шкіри, остеосаркома, саркома Юінга, ретикулосаркома та саркома Капоши; мієлома, гігантклітинна пухлина, інсулінома, гострі та хронічні лімфоцитарні та гранулоцитарні пухлини; волосатоклітинна пухлина, аденома, медулярна карцинома, феохромоцитома, нейроми слизових, гангліоневрома кишечника, гіперпластична пухлина корнеального нерву, пухлина марфановидного зовнішнього вигляду, пухлина Вільма, семінома, пухлина яєчників, пухлина лейоміоми матки, дисплазія шийки матки, нейробластома, ретинобластома, мієлодиспластичний синдром, рабдоміосаркома, астроцитома, неходжкінська лімфома, злоякісна гіперкальціємія, справжня поліцитемія, аденокарцинома, гліобластома мультиформа, гліома, лімфоми та злоякісні меланоми; та

(6) Розлади з боку печінки: ішемічно-реперфузійне ушкодження печінки.

Сполука може бути корисною для запобігання або лікування, наприклад, таких захворювань, як захворювання серця (гіпертрофія серця, гостра серцева недостатність та хронічна серцева недостатність, у тому числі застійна серцева недостатність, серцева міопатія, стенокардія, міокардит, аритмія, тахікардія, інфаркт міокарда та т. п.), ішемія міокарда, венозна недостатність, прогресуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда, гіпертензія, легеневе серце, артеріосклероз, у тому числі атеросклероз (аневризму, коронарний артеріальний склероз, мозковий артеріальний склероз, периферичний артеріальний склероз і т. д.), втручання (крізьшкірна коронарна ангіопластика, стентування, коронарна ангіоскопія, внутрішньосудинний ультразвук, коронарна тромболітична терапія і т. д.), та потовщення/закупорка судин/ураження органів у зв'язку з пересадженням серця, судинна реоклюзія або рестеноз після операції шунтування, респіраторні захворювання (синдром холоду, пневмонія, астма, легенева гіпертензія, легеневий тромбоз/легенева емболія і т. п.), ураження кісток (неметаболічне ураження кісток, таке як перелом кістки, повторний перелом, деформація/деформуючий спондиліоз кістки, остеосаркома, мієлома, дизостоз та сколіоз, дефект кістки, остеопороз, остеомаліяція, рахіт, остит, фіброз, нефрогенна остеодистрофія, хвороба Педжета, мієліт із задубінням, хронічний ревматоїдний артрит, гонартроз та руйнування тканини суглобів при їх аналогічних ураженнях і т. д.), запальні захворювання (ретинопатія, нефропатія, ураження нервів, артрит, такий як хронічний ревматоїдний артрит,

остеоартрит, ревматоїдний мієліт та періостит, післяопераційні запалення та травми, ремісія набрякання, фарингіт, цистит, атопічний дерматит, запальні кишкові захворювання, такі як хвороба Крона та виразковий коліт, менінгіт, запальні захворювання очей, запальні захворювання легенів, такі як пневмонія, силікоз, саркоїдоз легенів та туберкульоз легенів і т. п.), алергійні захворювання (алергійний риніт, кон'юнктивіт, гастроінтестинальна алергія, поліноз, анафілаксія і т. п.), лікарська залежність, дегенеративні захворювання нервової системи (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, енцефалотропія AIDS і т. п.), ураження центральної нервової системи (такі ураження, як крововилив у мозок, інфаркт мозку, їх наслідки та ускладнення, травма голови, спінальна травма, набряк мозку і т. п.), деменція, дефекти пам'яті, розлади свідомості, амнезія, симптом тривоги, симптоми нервової системи, дискомфорт ментального стану, психопатії (депресія, епілепсія, алкоголізм і т. п.), ішемічне ураження периферичного кровообігу, глибокий тромбоз вен, обструктивне захворювання периферичного кровообігу, облітеруючий артеріосклероз, обструктивний тромбоангіт, діабет (діабет 1 типу, діабет 2 типу, діабет типу 1,5 (LADA (пізній аутоімунний діабет дорослих), діабет вагітних, діабет з недостатньою секрецією інсуліну, діабет повних, порушення толерантності до глюкози (IGT), IFG (ослаблена глюкоза натще), IFG (ослаблена глікемія натще), і т. п.), ускладнення діабету (нервові розлади, нефропатія, ретинопатія, катаракта, макроангіопатія, остеопенія, діабетична гіперосмолярна кома, інфекційні захворювання (респіраторна інфекція, інфекція сечового тракту, інфекція травного тракту, інфекція шкіри та м'яких тканин, інфекція нижніх кінцівок і т. п.), діабетична гангрена, ксеростомія, зниження слуху, діабетичне цереброваскулярне порушення, діабетичне порушення периферичного кровообігу і т. п.), нетримання сечі, порушення метаболізму/обміну речовин (ожиріння (наприклад, злоякісний мастоцитоз, екзогенне ожиріння, гіперінсулінове ожиріння, гіперплазмове ожиріння, гіпофізарне ожиріння, гіпоплазмове ожиріння, гіпотиреоїдне ожиріння, гіпоталамічне ожиріння, симптоматичне ожиріння, дитяче ожиріння, ожиріння верхньої частини тіла, аліментарне ожиріння, гіпогонадне ожиріння, системний мастоцитоз, просте ожиріння, центральне ожиріння і т. п.), гіперфагія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, порушення толерантності до глюкози і т. п.), синдром резистентності до інсуліну, синдром X, синдром вісцерального ожиріння, порушення функції чоловічої або жіночої статеві системи, цереброваскулярне порушення (безсимптомне цереброваскулярне порушення, транзиторний церебральний ішемічний напад, інсульт, цереброваскулярна деменція, гіпертензивна енцефалопатія, церебральний інфаркт і т. д.), набряк мозку, порушення мозкового кровообігу, рецидив та наслідки цереброваскулярних порушень (невротичні симптоми, психічні симптоми, суб'єктивні симптоми, порушення життєвої активності і т. п.), захворювання нирок (нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, ниркова недостатність, тромботична мікроангіопатія, діабетична нефропатія, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, ускладнення при діалізі, ураження органів, включаючи нефропатію як наслідок опромінення і т. п.), захворювання очей (глаукома, очна гіпертензія і т. п.), тромбоз, множинні порушення органів, ендотеліальна дисфункція, інші хвороби системи кровообігу (ішемічне порушення мозкового кровообігу, хвороба Рейно, хвороба Бергера та т. п.), хронічні оклюзійні хвороби легенів, інтерстиціальна пневмонія, пневмоцистна пневмонія, порушення сполучної тканини (наприклад, системний еритематозний вовчак, склеродермія, поліартеріїт і т. д.), захворювання печінки (гепатит та цироз, у тому числі хронічні типи і т. п.), порушення травлення (гастрит, виразка шлунку, рак шлунку, післяопераційний гастрит, диспепсія, виразка стравоходу, панкреатит, поліпи кишечника, холецистит, геморої, грижі стравоходу та шлунку і т. п.), гематологічні/гемопоетичні порушення (еритроцитоз, судинна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія, синдром розсіяної внутрішньосудинної коагуляції, множинна мієлопатія і т. п.), солідні пухлини, пухлини (злоякісна меланома, злоякісна лімфома, рак травних органів (наприклад, шлунку, кишечника і т. д.) і т. п.), рак та рак після загального виснаження, ракові метастази, ендокринопатія (хвороба Аддісона, синдром Кушинга, феохромоцитома, первинний альдостеронізм і т. п.), урологічні захворювання/захворювання чоловічої сечостатевої системи (цистит, гіпертрофія передміхурової залози, рак передміхурової залози, статеві інфекції і т. п.), гінекологічні захворювання (кліматеричні розлади, токсемія при вагітності, ендометріоз, фіброміома матки, хвороби яєчників, захворювання молочної залози, статеві інфекції і т. п.), інфекційні захворювання (вірусні інфекції, викликані, наприклад, цитомегаловірусом, вірусом грипу та герпесу, риккетсіозні інфекції, хвороби, викликані бактеріальними інфекціями, і т. п.), токсикози (сепсис, септичний шок, ендотоксинний шок, грамнегативний сепсис, синдром токсичного шоку та т. д.), шкірні захворювання (колоїди, гемангіома, псоріаз і т. д.).

Для вищезгаданих терапевтичних застосувань дозування, що вводиться, зрозуміло, буде залежати від використаної сполуки, типу введення, кращого лікування та зазначеного розладу.

Наприклад, денна доза сполуки винаходу при вдиханні може варіюватися від 0,05 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг). У альтернативному варіанті, якщо сполуку вводять перорально, тоді денна доза сполуки винаходу може варіюватися від 0,01 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг).

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися самостійно, але, як правило, вводяться у формі фармацевтичної композиції, у якій сполука/сіль (активний інгредієнт) формули (I) сполучається з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Таким чином, даний винахід додатково представляє фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено раніше у даному описі, у комбінації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Даний винахід ще додатково представляє процес приготування фармацевтичної композиції винаходу, що включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено раніше у даному описі, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Традиційні методи вибору та приготування підходящих фармацевтичних сполук описані, наприклад, у книзі М.Е. Аулта «Фармацевтика: наука створення лікарських форм», видавництво «Черчіль Лівінгстон», 1988 р. ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988).

Фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами або носіями, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях винаходу, є такі ад'юванти, розріджувачі або носії, які традиційно застосовуються у технології приготування лікарських засобів та включають, без обмеження, цукри, цукрові спирти, крохмалі, іоніти, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні розчини, такі як фосфати, гліцерин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповного гліцериду з насиченими жирними кислотами рослинного походження, воду, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, динатрійгідрофосфат, дикалійфосфат, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрію, поліакрилати, воски, блок-полімери поліетилену-поліоксипропілену, поліетиленгліколь та ланолін.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть вводитися перорально, парентерально, інгаляційним аерозолем, ректально, назально, буккально, вагінально або за допомогою імплантуємого резервуара. Переважне пероральне введення. Фармацевтичні композиції винаходу можуть містити будь-які традиційні нетоксичні фармацевтичні прийнятні ад'юванти, розріджувачі або носії. Термін «парентеральний», як використано у даному описі, включає техніки підшкірного, внутрішньоскірного, внутрішньовенного, інтраартикулярного, внутрішньосуглобного, внутрішньогрудинного, інтратекального, внутрішньоосередкового та внутрічерепного введення або вливання.

Фармацевтичні композиції можуть бути у стерильній ін'єкційній формі, наприклад, у вигляді стерильної ін'єкційної водної або маслянистої суспензії. Суспензія може бути складена згідно з відомими методами з використанням підходящих диспергуючих або зволожуючих агентів (таких як, наприклад, Tween 80) та суспендуємих агентів. Стерильна ін'єкційна форма також може бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією у нетоксичному прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. До прийнятних розріджувачів та розчинників, які можна використовувати, відносяться манітол, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуєме середовище традиційно використовують стерильні нелеткі масла. Із цією метою можна застосовувати будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні похідні, придатні для одержання ін'єкційних препаратів, так само як і натуральні фармацевтично прийнятні масла, такі як маслинове масло або касторове масло, особливо у поліоксиетильованому вигляді. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити спиртовий розріджувач або диспергатор з довгим ланцюгом.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна вводити перорально у будь-якій придатній для перорального введення дозованій формі, що включає, без обмеження, капсули, таблетки, порошки, гранули та водні суспензії та розчини. Дані дозовані форми готуються згідно з добре відомими технологіями приготування лікарських засобів. У випадку таблеток, призначених для перорального введення, звичайно застосовуваними носіями є

лактоза та кукурудзяний крохмаль. Звичайно також додають такі змащувальні речовини, як стеарат магнію. Для перорального введення у вигляді капсул корисні такі розріджувачі, як лактоза та сухий кукурудзяний крохмаль. Коли для перорального введення використовуються водні суспензії, активний інгредієнт з'єднують із емульгуючими та суспендуючими агентами. При

бажанні можуть бути додані певні підсолоджувачі та/або ароматизатори та/або барвники.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення. Дані композиції можна одержати шляхом змішування діючої речовини з підходящою не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі та рідкою при ректальній температурі, тому вона плавиться у прямій кишці, вивільняючи діючу речовину. Такі речовини включають, без обмеження, кокосове масло, бджолиний віск та поліетиленгліколі.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можна вводити у вигляді назального аерозолю або шляхом інгаляції. Такі композиції одержують відповідно до добре відомих технологій приготування лікарських засобів, та такі композиції можуть являти собою розчини у фізіологічному розчині з використанням бензилового спирту або інших прийнятних консервантів, промоторів абсорбції, що підсилюють біологічну доступність, фторвуглеців та/або інших відомих солюбілізаторів або диспергаторів.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція переважно буде включати від 0,05 до 99 % мас. (масова частка у відсотках), більш переважно від 0,05 до 80 % мас., та ще більш переважно від 0,10 до 70 % мас., та навіть більш переважно від 0,10 до 50 % мас. діючої речовини, причому всі процентні співвідношення по масі розраховані на основі загальної сполуки.

Сполуки відповідно до винаходу (тобто сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі) можуть також вводитися разом з іншими сполуками, використовуваними для лікування вищевказаних станів.

Таким чином, винахід додатково стосується комбінації методів лікування, у яких сполука відповідно до даного винаходу або фармацевтична композиція або препарат, що включає сполуку відповідно до даного винаходу, вводиться з іншим терапевтичним засобом або засобами для лікування одного або більше перерахованих вище станів. Такі терапевтичні засоби можна вибрати з наступного:

(i) блокатори рецепторів ангіотензину-II, такі як Кандесартан, Лозартан, Валсартан, Ірбесартан, Телмісартан, Олмесартан або Азилсартан;

(ii) діуретики;

(iii) інгібітори АПФ та реніну;

(iv) антагоністи адренергічного альфа рецептору; та

(v) вазодилататори.

У таких комбінованих препаратах використовують сполуки відповідного до даного винаходу у описаних у даному документі дозуваннях та інші фармацевтично активні агенти у припустимих дозуваннях.

Для подальшого пояснення даного винаходу використовуються наступні наочні приклади, у яких використані вихідні матеріали та реактиви можна придбати у комерційних постачальників або приготувати відповідно до описаних у літературі методів.

Сpektри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) реєстрували при 400 МГц або 300 МГц, як заявлено, та при 300,3 К, якщо не зазначене інше; хімічні зсуви (δ) виражені у мільйонних частках. Сpektри реєстрували на спектрометрі Bruker 400 AVANCE, обладнаному 5 мм датчиком BBFO із програмним забезпеченням Bruker Topspin 2.1, або на спектрометрі Bruker 400 AVANCE-III, обладнаному 5 мм датчиком BBFO із програмним забезпеченням Bruker TopSpin 3.0, або на спектрометрі Bruker AVANCE II 300 МГц, обладнаному 5 мм датчиком DUL із програмним забезпеченням Bruker TopSpin 1.3.

Оцінку чистоти робили за допомогою одного або більше із наступного:

- надвисокоєфективна рідинна хроматографія (НВЕРХ) з ультрафіолетовим детектуванням (фотодіодна матриця) для широкого діапазону довжин хвиль, звичайно 220-450 нм, за допомогою системи Waters Acquity UPLC, обладнаної колонками НВЕРХ Acquity UPLC BEH або HSS C18 (внутр. діаметр 2,1 мм, довжина 50 мм), що працює при температурі 50 або 60 °С. Рухомі фази, як правило, складалися з ацетонітрилу або метанолу, змішаних з водою, що містить або 0,1 % мурашиної кислоти, або 0,025 % аміаку. Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі з однією квадрупольною лінзою Waters SQD з використанням іонізація при атмосферному тиску;

- надвисокоєфективна рідинна хроматографія (НВЕРХ) з ультрафіолетовим детектуванням (фотодіодна матриця) для широкого діапазону довжини хвиль, звичайно 200-500 нм із

використання системи HPERX Waters Acquity H-Класу із програмним забезпеченням Empower-2. Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі з однією квадрупольною лінзою Waters SQD з використанням електророзпилювальної іонізації. Рухома фаза складалася з 5 мМ ацетату амонію або 0,1 % мурашиної кислоти та ацетонітрилу з використанням колонок HPERX Acquity UPLC BEH або HSS C18 (внутр. діаметр 2,1 мм, довжина 50 мм);

- рідинна хромато-мас-спектрометрія з ультрафіолетовим детектуванням (фотодіодна матриця) для широкого діапазону довжин хвиль, звичайно 200-500 нм, і також детектування проводилося при довжині хвилі 260 нм та діапазоні частоти 80 з використанням системи Shimadzu Nexera LCMS-2020 із програмним забезпеченням Lab Solution. Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі з однією квадрупольною лінзою з використанням електророзпилювальної іонізації. Мобільна фаза складалася з 20 мМ ацетату амонію, змішаного з водою та метанолом з використанням колонки Waters X-bridge (C18, 5 мкм, 4,6 мм внутр. діам. × 150 мм);

- рідинна хромато-мас-спектрометрія з ультрафіолетовим детектуванням (фотодіодна матриця) для широкого діапазону довжин хвиль, звичайно 200-500 нм із використанням системи Waters ZQ-2000 із програмним забезпеченням Empower-1. Мас-спектри реєстрували на мас-спектрометрі з однією квадрупольною лінзою Waters ZQ з використанням електророзпилювальної іонізації. Мобільні фази склалися з 0,1 % аміаку, змішаного з водою та ацетонітрилом з використанням колонки Waters X-bridge (C18, 5 мкм, 4,6 мм внутр. діам. × 150 мм).

Сполуки очистили за допомогою хроматографії з нормальними фазами на силікагелі з використанням картриджів Biotage або Isolute KP-Sil або картриджів Kinesis Telos Silica, або на основному силікагелі з використанням картриджів Biotage або Isolute KP-NH, або за допомогою способів обернено-фазової хроматографії з використанням картриджів Biotage або Isolute KP-C18-HS, або картриджів SCX-2 або Strata «захопив- випустив» (анг. - «catch-release»), або препаративною високоефективною рідинною хроматографією (BEPX).

Препаративну BEPX робили за допомогою одного або більше із наступного:

- система Agilent Technologies серії 1100 або система рідинної хроматографії з мас-спектрометрією із самоочищенням Waters, що використовує, як правило, колонку C18 із внутрішнім діаметром 19 мм та 250 мм довжиною, такі як XBridge або SunFire, з розміром часток 5 мкм, при кімнатній температурі;

- система проведення препаративної BEPX Shimadzu, як правило, з використанням колонок C18 19 мм (внутр. д.) × 150 мм (довжина), 5 мкм, або колонок C8 20 мм (внутр. д.) × 250 мм (довжина), 5 мкм, при кімнатній температурі. Керування системою проведення препаративної BEPX Shimadzu здійснюється за допомогою програмного забезпечення LC-Solution.

Рухомі фази, як правило, склалися з ацетонітрилу або метанолу, змішаних з водою, що містить або 0,1 % мурашиної кислоти, або 0,1 % аміаку, якщо не зазначене інше.

Кімнатна температура у наступних прикладах означає температуру від 20 до 25 °C.

Скорочення

Ac ацетил

AcOH оцтова кислота

app. (уявн.) уявний (спектральний)

aq (водн.) водний

Bn, Bzl бензил

BOS, Bos трет-бутоксикарбоніл

bp точка кипіння

br (шир.) широкий (спектральний)

Bu, n-Bu нормальний (первинний) бутил

t-Bu трет-бутил

Bz бензоіл

CBZ, Cbz бензилоксикарбоніл

CD₂Cl₂ дейтерований дихлорметан

CDCl₃ дейтерований хлороформ

CD₃CN дейтерований ацетонітрил

m-CPBA мета-хлорпероксибензойна кислота

Cy циклогексил

δ хімічний зсув у м.ч. в бік слабкого поля від тетраметилсилану

d (д) день (днів); дублет (спектральний);

dba дибензиліденацетон

DCM дихлорметан

	DCM-d ₂ дейтерований дихлорметан
	DIAD діізопропілазодикарбоксилат
	діоксан 1,4-діоксан
	DIPEA N,N-діізопропілетиламін
5	DMA диметилацетамід
	DMF (ДМФА) диметилформамід
	DMF-DMA N,N-диметилформамід диметил ацеталь
	DMSO (ДМСО) диметилсульфоксид
10	DMSO-d ₆ (ДМСО-d ₆) пердейтерований диметилсульфоксид
	DPPA дифенілфосфорилазид
	drpf 1,1'- біс(дифенілфосфіно)фероцен
	агент Ітона 7,7 % мас. розчин пентоксиду фосфору у метансульфонової кислоти
	ES електроспрей
	Et етил
15	EtOAc етилацетат
	EtOH етанол
	h (год.) година (години)
	HATU 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксид
	гексафторфосфат
20	HBTU N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-іл)уроній
	гексафторфосфат
	HPLC (ВЕРХ) високоефективна рідинна хроматографія
	Hz (Гц) герц
	IPA ізо-пропіловий спирт
25	L (л) літр(и)
	LDA діізопропіламід літію
	μ (мк) мікро
	m (м) мультиплет (спектральний); метр(и); мілі
	M (M) молярний (моль/літр); мега
30	Me метил
	MeOH метанол
	Метанол-d ₄ дейтерований метанол
	mg (мг) міліграм
	min (хвил.) хвилина(и); мінімум
35	mL (мл) мілілітр
	mmol (ммоль) мілімоль
	mmol/l (ммоль/л) мілімолярний (мілімоль на літр, mM (мМ))
	mol (моль) моль(молі); молекулярний (наприклад, у мол. масі)
	mp точка плавлення
40	Ms, mesyl метилсульфоніл
	MS (МС) мас-спектрометрія
	MTBE метил трет-бутиловий ефір
	MW молекулярна маса
	m/z співвідношення маси до заряду
45	NaHMDS (ГМДСН) гексаметилдисилазан натрію
	NBS N-бромсукцинімід
	NCS N-хлорсукцинімід
	nm (нм) нанометр(и)
	NMP N-метилпіролідон
50	NMR (ЯМР) ядерний магнітний резонанс
	[(Циннаміл)PdCl] ₂ Біс[циннаміл паладій(II) хлорид]
	obsc. (прихов.) прихований пік (спектральний)
	petrol (петролейний ефір) діапазон кипіння петролейного ефіру 40-60 °C
	Ph феніл
55	Фазовий сепаратор Фазовий сепаратор Biotage (Деталь № 120-1908-F)
	PMB p-метоксибензил
	ppm (м.ч.) мільйонних частин
	ppt преципітат
	Pr, n-Pr пропан-1-іл
60	iPr ізопропіл

PTFE політетрафторетилен

q кuartет (спектральний)

rt кімнатна температура

s (с) синглет (спектральний); секунда(и)

sat. насичений

SCX сильна катіонообмінна смола

STAB триацетоксиборгідрид натрію

t (т) триплет (спектральний)

t (т) час; температура у градусах за Цельсієм (°C)

TEA триетиламін

Tf, trifyl трифторметансульфоніл

TFA трифтороцтова кислота

TFAA трифтороцтовий ангідрид

THF тетрагідрофуран

tlc (ТШХ) тонкошарова хроматографія

TMEDA N,N,N',N'-тетраметил-1,2-етилендіамін

TMS триметилсиліл

Ts, tosyl пара-толуолсульфоніл

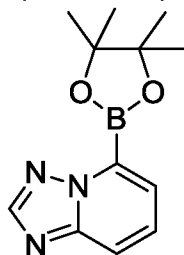
UV (УФ) ультрафіолет

Xantphos (Ксантифос) 4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен

X-Phos 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

1. Проміжні продукти

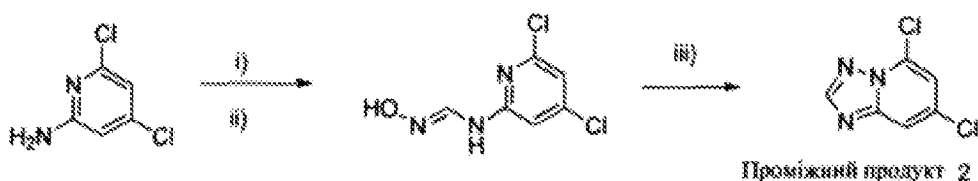
Проміжний продукт 1 5-(Тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин



Перемішуваний розчин 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридину (CAS 143329-58-2, 0,25 г, 1,262 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (0,401 г, 1,578 ммоль) та ацетату калію (0,248 г, 2,52 ммоль) у сухому DMF (6,31 мл) вакуумували та продували азотом. До нього додали PdCl₂(dppf) (0,052 г, 0,063 ммоль). Реакцію нагрівали при 100 °C у азоті впродовж 20 год. Реакцію розвели EtOAc та відфільтрували через целіт. Целіт промили EtOAc та фільтрат концентрували для одержання коричневого масла. Його взяли для наступного етапу без очищення.

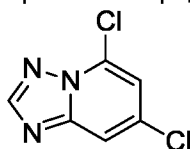
MS ES⁺: 246

Схема 1



Реагенти: i) DMF-DMA, IPA ii) NH₂OH.HCl, MeOH iii) реагент тона

Проміжний продукт 2 5,7-Дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин



Етап 1:

DMF-DMA (5,13 мл, 38,3 ммоль) додали до розчину 4,6-дихлорпіридин-2-аміну (CAS 116632-24-7, 5 г, 30,7 ммоль) у EtOH (150 мл). Реакцію нагрівали до 85 °C впродовж 75 хвил. Реакційній суміші дали охолодитися до кімнатної температури, потім видалили розчинник in vacuo для одержання (E)-N'-(4,6-дихлорпіридин-2-іл)-N,N-диметилметанімідаміду у вигляді коричневого масла, який взяли для наступного етапу без очищення.

Етап 2:

Хлоргідрат гідроксиламіну (2,99 г, 43,0 ммоль) додали до розчину (Е)-N'-(4,6-дихлорпіридин-2-іл)-N,N-диметилметанімідаміду (6,70 г, 30,7 ммоль) у MeOH (133 мл) у азоті. Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. та потім концентрували *in vacuo*. Залишок розтерли з водою, шляхом фільтрації зібрали тверду речовину та промили водою.

Тверду речовину висушували у вакуумі впродовж ночі з утворенням (Е)-N-(4,6-дихлорпіридин-2-іл)-N'-гідроксиметанімідаміду.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,13 (с, 2H) 7,68 (д, J = 10 Гц, 1H) 9,89 (д, J = 10 Гц, 1H) 10,44 (с, 1H)

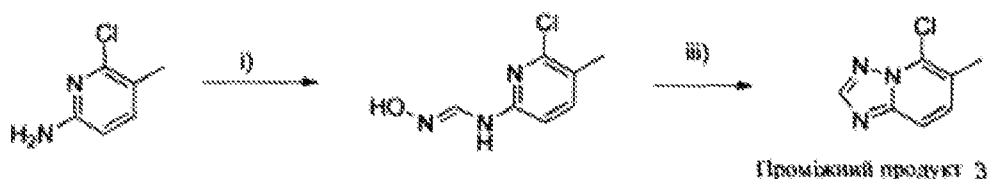
Етап 3:

(Е)-N-(4,6-дихлорпіридин-2-іл)-N'-гідроксиметанімідамід (6,12 г, 29,7 ммоль) та реагент Ітона (30 мл) об'єднували та нагрівали до 105 °С впродовж 20 хвил. Реакційній суміші дали остудитися до кімнатної температури, розвели льодяною водою та підвищили основність за допомогою K₂CO₃ до pH 8. Отриманий розчин двічі екстрагували EtOAc, органічні шари об'єднали та висушили над MgSO₄, відфільтрували та концентрували до одержання коричневої твердої речовини. Тверду речовину кристалізували з MTBE з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,76 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,16 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,66 (с, 1H)

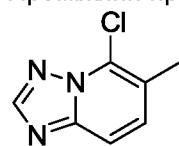
MS ES⁺: 188

Схема 2



Реагенти: i) DMF-DMA, IPA, потім NH₂OH.HCl ii) TFAA

Проміжний продукт 3 5-Хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



Етап 1:

Розчин 6-хлор-5-метилпіридин-2-аміну (CAS 442129-37-5, 1 г, 7,01 ммоль) у IPA (10 мл) обробили DMF-DMA (1,315 мл, 9,82 ммоль). Суміш нагрівали до появи конденсації впродовж 2 годин. Реакцію припинили нагрівати, обробили хлоргідратом гідроксиламіну (0,682 г, 9,82 ммоль) та нагрівали до 50 °С впродовж 2 год. Реакцію концентрували *in vacuo*, та залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі) з утворенням N'-(6-хлор-5-метилпіридин-2-іл)-N-гідроксиметанімідаміду.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,20 (с, 3H) 6,91 - 7,03 (м, 1H) 7,55 - 7,61 (м, 1H) 7,63 - 7,69 (м, 1H) 9,43 - 9,53 (м, 1H) 10,17 (с, 1H)

MS ES⁺: 186

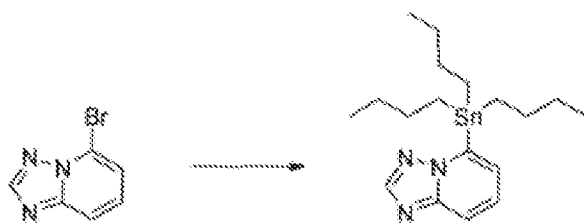
Етап 2:

Суспензію N'-(6-хлор-5-метилпіридин-2-іл)-N-гідроксиметанімідаміду (0,5 г, 2,69 ммоль) у THF (7 мл) обробили TFAA (0,419 мл, 2,96 ммоль) та нагрівали до 40 °С впродовж 2,5 год. Реакцію охолодили до кімнатної температури, призупинили насиченим NaHCO₃ та екстрагували EtOAc (x2). Органічні фази об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Залишок очистили флеш-хроматографією (0-40 % EtOAc у петролейному ефірі на силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,46 (с, 3H) 7,65 - 7,75 (м, 1H) 7,78 - 7,85 (м, 1H) 8,55 (с, 1H)

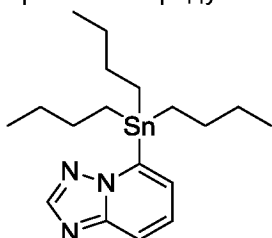
MS ES⁺: 168

Схема 3



Проміжний продукт 4

Проміжний продукт 4 5-(Трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



До перемішаного розчину 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (CAS 143329-58-2, 2 г, 10,1 ммоль) у THF (40 мл) при -78 °С у атмосфері азоту додавали n-BuLi [2,5 М у гексані] (4,85 мл, 12,1 ммоль) краплями впродовж 5 хвил. Реакцію перемішували при -78 °С впродовж 20 хвилин. До перемішаної реакційної суміші додавали три-n-бутилін хлорид (3,29 мл, 12,1 ммоль) впродовж 5 хвил. через шприц. Реакцію перемішували при -78 °С ще впродовж 45 хвилин. Реакцію призупинили при -78 °С насиченим (водн.) NaHCO₃. Реакційній суміші

позволили нагрітися до кімнатної температури та розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу промили водою та сольовим розчином, потім просушили над Na₂SO₄. Неочищений продукт абсорбували на діатоміті та очищали колонковою хроматографією на основному

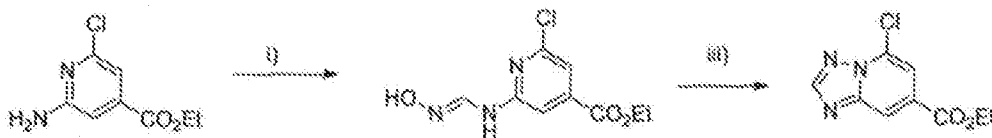
силікагелі (0-20 % EtOAc/петролейний ефір) з утворення титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 0,75 - 0,90 (м, 9H) 1,19 - 1,33 (м, 12H) 1,45 - 1,63 (м, 6H)

7,11 - 7,22 (м, 1H) 7,50 - 7,63 (м, 1H) 7,72 - 7,80 (м, 1H) 8,46 (с, 1H)

MS ES⁺: 410

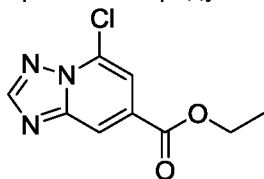
Схема 4



Проміжний продукт 5

Реагенти: i) DMF-DMA, IPA, потім NH₂OH.HCl ii) TFAA

Проміжний продукт 5 Етил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат

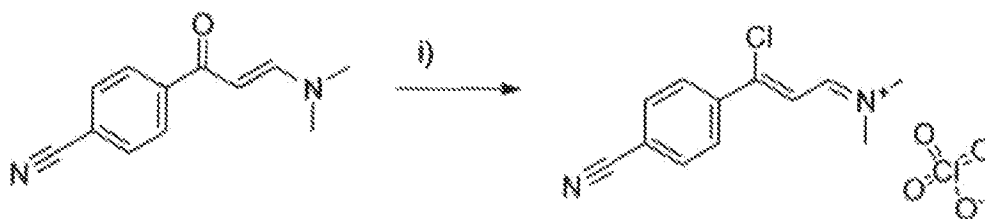


Приготовлено за описом для 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 3) з етил 2-аміно-6-хлорпіридин-4-карбоксилату (CAS 28056-05-5) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,32 - 1,44 (м, 3H) 4,34 - 4,45 (м, 2H) 7,78 (с, 1H) 8,37 (с, 1H) 8,79 (с, 1H)

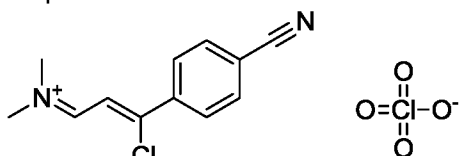
MS ES⁺: 226

Схема 5



Проміжний продукт 6

Реагенти: i) POCl_3 , DCM
Проміжний продукт 6 [(2Z)-3-Хлор-3-(4-ціанофеніл)проп-2-ен-1-іліден]диметилазаній перхлорат



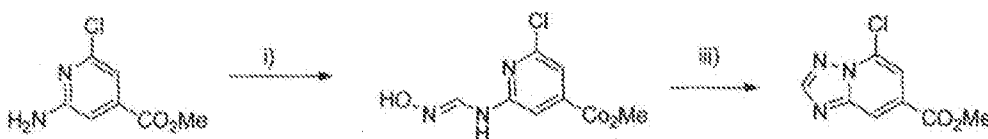
5

POCl_3 (0,512 мл, 5,49 ммоль) повільно додавали до розчину 4-[(2E)-3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]бензонітрилу (CAS 96604-38-5, 1,1 г, 5,49 ммоль) у DCM (5,5 мл) при 0 °C у азоті. Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 годин. Реакційну суміш вилили у льодяний розчин перхлорату літію (1,753 г, 16,48 ммоль) у воді (14 мл) та шляхом фільтрації зібрали утворену тверду речовину, потім промили водою та холодним діетиловим ефіром з утворенням титильної сполуки.

10

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 3,70 (с, 3H) 3,81 (с, 3H) 7,81 - 7,89 (м, 1H) 8,07 - 8,15 (м, 2H) 8,20 - 8,29 (м, 2H) 9,01 - 9,09 (м, 1H)

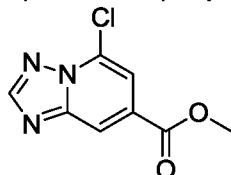
Схема 6



Проміжний продукт 7

15

Реагенти: i) DMF-DMA, IPA, потім $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ii) TFAA
Проміжний продукт 7 Метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат



20

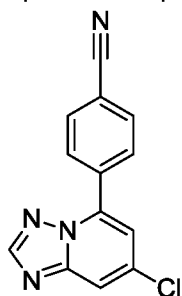
Приготовлено за описом для 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 3) з метил 2-аміно-6-хлорпіридин-4-карбоксилату (CAS 1005508-80-4) з утворенням титильної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 3,95 (с, 3H) 7,80 - 7,85 (м, 1H) 8,37 - 8,44 (м, 1H) 8,81 (с, 1H)

MS ES^+ : 212

25

Проміжний продукт 8 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



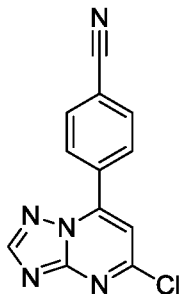
Суспензію 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2, 1,5 г, 7,98 ммоль), (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 1,231 г, 8,38 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,292 г, 0,399 ммоль) та Na_2CO_3 (0,888 г, 8,38 ммоль) у діоксані (22 мл) та воді (4,4 мл)

вакуумували та заповнили N₂. Реакцію нагрівали до появи конденсації впродовж 2 годин. Реакцію вилили у воду та двічі екстрагували EtOAc. Органічні сполуки об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,61 - 7,68 (м, 1H) 8,03 - 8,13 (м, 2H) 8,15 - 8,20 (м, 1H) 8,21 - 8,27 (м, 2H) 8,57 - 8,67 (м, 1H)

MS ES⁺: 255

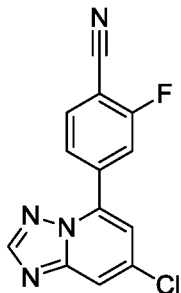
Проміжний продукт 9 4-{5-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил



Воду (35 мл) додали до перемішуваної суспензії 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (CAS 78706-26-0, 2 г, 10,58 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,774 г, 1,058 ммоль), Na₂CO₃ (1,178 г, 11,11 ммоль) та (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 1,555 г, 10,58 ммоль) у діоксані (176 мл) у азоті. Реакцію нагрівали до 60 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розвели водою та екстрагували DCM (3x). Органічні екстракти об'єднали та концентрували. Неочищений продукт помістили на картридж катіонного обміну, промили MeOH, потім елюювали розчином 2M амоній/MeOH. У результаті концентрування in vacuo утворювали титульну сполуку.

MS ES⁺: 256

Проміжний продукт 10 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-бензонітрил

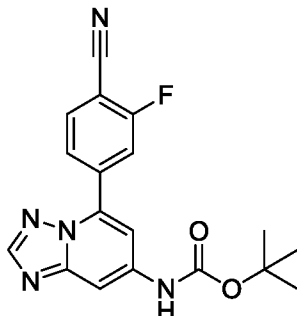


Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 3) та (4-ціано-3-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 843663-18-3) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,74 (1H, д, J = 2 Гц) 8,13 - 8,19 (2H, м) 8,21 - 8,28 (2H, м) 8,63 (1H, с)

MS ES⁺: 273

Проміжний продукт 11 трет-Бутил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат



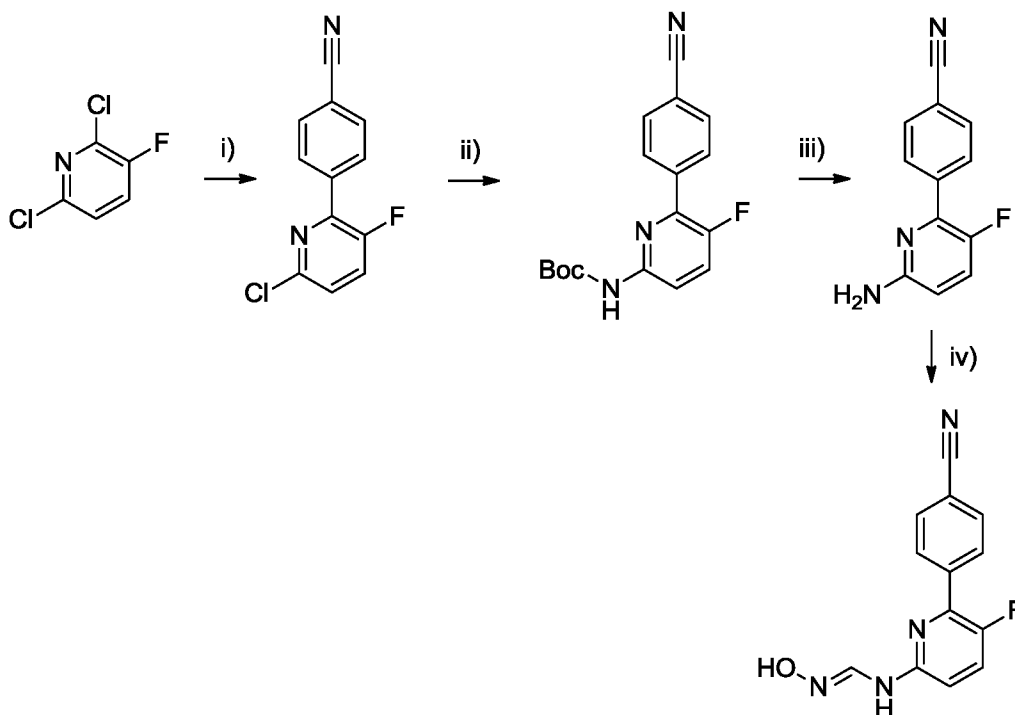
Розчин 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Проміжний продукт 10, 3,55 г, 9,11 ммоль), трет-бутил карбамату (CAS 4248-19-5, 1,281 г, 10,94 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,835 г, 0,911 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,230 г, 0,483 ммоль) та Cs₂CO₃ (8,91 г, 27,3 ммоль) у діоксані (30 мл) вакуумували та

заповнили N₂ тричі. Реакцію нагрівали у N₂ до 100 °С впродовж ночі. Реакцію вилили у EtOAc та промили сольовим розчином, органічну фазу відділили, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок абсорбували на MgSO₄ та очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,53 (с, 9H) 7,51 (с, 1H) 7,90 - 7,98 (м, 2H) 8,10 - 8,23 (м, 2H) 8,42 (с, 1H) 10,09 (с, 1H)

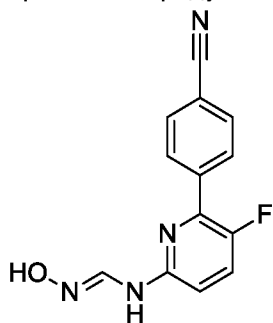
MS ES⁺: 354

Схема 7



i) Тетракіс K₂CO₃, 4-ціаноборонова кислота, ii) Pd₂(dba)₃, Cs₂CO₃, трет-бутил карбамат, дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін, iii) HCl, діоксан, iv) DMF-DMA, IPA, NH₂OH.HCl

Проміжний продукт 12 (E)-N-[6-(4-Ціанофеніл)-5-фторпіридин-2-іл]-N'-гідроксиметанімідамід



Етап 1:

Суспензію 2,6-дихлор-3-фторпіридину (CAS 52208-50-1, 0,5 г, 3,01 ммоль), (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 0,487 г, 3,31 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,139 г, 0,120 ммоль) та K₂CO₃ (0,833 г, 6,02 ммоль) у THF (6 мл) та воді (3 мл) продули N₂ та перемішували при кімнатній температурі впродовж вихідних. Реакційну суміш вилили у воду та екстрагували EtOAc. Органічну фазу розділили, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % DCM у петролейному ефірі на SiO₂) з утворенням 4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)бензонітрилу.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,65 - 7,75 (м, 1H) 7,92 - 8,13 (м, 5H)

MS ES⁺: 233

Етап 2:

Колбу, що містить суспензію 4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)бензонітрилу (0,300 г, 1,290 ммоль), трет-бутил карбамату (0,181 г, 1,547 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,031 г, 0,064 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,118 г, 0,129 ммоль) та Cs_2CO_3 (1,26 г, 3,87 ммоль) у діоксані (5 мл), вакуумували та заповнили N_2 . Реакцію нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 30 хвил. Реакцію вилили у воду та екстрагували EtOAc . Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % DCM у петролейному ефірі, потім 0-50 % EtOAc у DCM) з утворенням трет-бутил N-[6-(4-ціанофеніл)-5-фторпіридин-2-іл]карбамату.

MS ES^- = 312

Етап 3:

Розчин трет-бутил [6-(4-ціанофеніл)-5-фторпіридин-2-іл]карбамату (0,325 г, 0,519 ммоль) та HCl (4M у діоксані, 0,648 мл, 2,59 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Додали ще HCl (0,648 мл, 2,59 ммоль) нагрівали реакцію до 50 °C впродовж 4 годин. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили SCX-2 , поміщаючи та промиваючи MeOH , потім елюючи 2M NH_3 у MeOH . Підходящі фракції зібрали та концентрували in vacuo з утворенням 4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)бензонітрилу.

^1H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ м.ч. 4,63 (шир. с., 2H) 6,53 - 6,65 (м, 1H) 7,33 - 7,43 (м, 1H) 7,72 - 7,83 (м, 2H) 8,07 - 8,20 (м, 2H)

MS ES^+ : 214

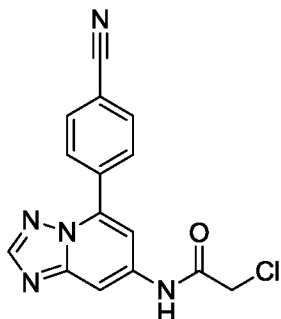
Етап 4:

Розчин 4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)бензонітрилу (0,160 г, 0,750 ммоль) та DMF-DMA (0,141 мл, 1,05 ммоль) у IPA (2,5 мл) нагрівали до появи конденсації впродовж 2 год. Температуру знизили до 50 °C та додали хлорідат гідроксиламіну (73,0 мг, 1,05 ммоль). Реакцію перемішували при 50 °C впродовж 30 хвил., потім реакційну суміш концентрували in vacuo та отриманий залишок розтерли з EtOH , відфільтрували та висушили з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 7,09 - 7,26 (м, 1H) 7,66 - 7,85 (м, 1H) 7,87 - 8,06 (м, 3H) 8,11 - 8,23 (м, 2H) 9,57 - 9,65 (м, 1H) 10,18 (с, 1H)

MS ES^+ = 257

Проміжний продукт 13 2-Хлор-N-(5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)ацетамід

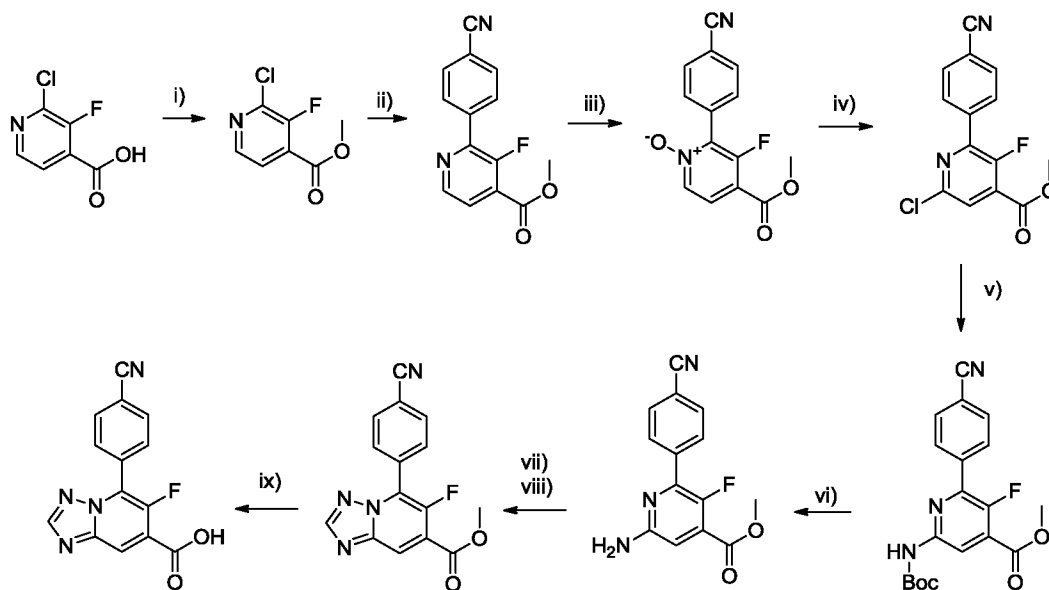


Розчин TEA (0,308 мл, 2,208 ммоль) та HCl солі 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Приклад 100) (200 мг, 0,736 ммоль) у DMF (2,5 мл) охолодили до 0 °C та додали хлорацетилхлорид (CAS 79-04-9, 0,088 мл, 1,104 ммоль). Реакцію перемішували при 0 °C впродовж 0,5 години. Реакцію розвели сольовим розчином та екстрагували EtOAc . Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ м.ч. 4,40 (с, 2H) 7,92 (д, $J = 8$ Гц, 2H) 8,02 (шир. с., 1H) 8,13 (д, $J = 8$ Гц, 2H) 8,34 (с, 1H) 8,49 (с, 1H) 9,81 - 9,98 (м, 1H)

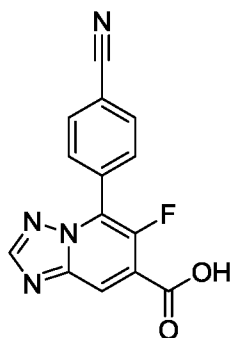
MS ES^+ : 312

Схема 8



Реагенти: i) TMS-діазометан, MeOH, DCM ii) (4-ціанофеніл боронова кислота, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Na_2CO_3 , діоксан, вода iii) m-CPBA, DCM, iv) POCl_3 , v) трет-бутил карбамат, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін, Cs_2CO_3 , діоксан, vi) HCl, діоксан, vii) DMF-DMA, TEA, IPA, потім хлорідрат гідроксиламіну, viii) TFAA, THF, ix) LiOH, MeOH, THF

Проміжний продукт 14 5-(4-Ціанофеніл)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонова кислота



Етап 1:

Суспензію 2-хлор-3-фторпіридин-4-карбонової кислоти (CAS 628691-93-0, 2 г, 11,39 ммоль) у MeOH (7 мл) та DCM (21 мл) при 0 °C обробили TMS-діазометаном (5,70 мл, 11,39 ммоль), вводячи його краплями. Реакцію перемішували при 0 °C впродовж 0,5 год. Реакцію призупинили AcOH (0,5 мл) та концентрували in vacuo. Залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням метил 2-хлор-3-фторпіридин-4-карбоксилату.

^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 3,97 (с, 3H) 7,76 - 7,86 (м, 1H) 8,29 - 8,40 (м, 1H)

Етап 2:

Суспензію метил 2-хлор-3-фторпіридин-4-карбоксилату (1,7 г, 8,97 ммоль), (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 1,384 г, 9,42 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ адукту (0,366 г, 0,448 ммоль) та Na_2CO_3 (0,998 г, 9,42 ммоль) у діоксані (25 мл) та воді (5 мл) продули N_2 та нагрівали до 100 °C впродовж 1 год. Реакцію охолодили до кімнатної температури та розділили між EtOAc та водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % DCM у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням метил 2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату.

^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 4,01 (с, 3H) 7,83 - 7,99 (м, 1H) 8,08 - 8,20 (м, 2H) 8,64 - 8,72 (м, 1H)

MS ES^+ : 257

Етап 3:

Розчин метил 2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату (1,27 г, 4,96 ммоль) у DCM (20 мл) обробили m-CPBA (1,326 г, 7,68 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 днів. Реакцію розвели DCM, промили насиченим розчином бікарбонату, висушили

(фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням 2-(4-ціанофеніл)-3-фтор-4-(метоксикарбоніл)піридин 1-оксиду, який використовували на наступному етапі без очищення.

^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 3,98 (с, 3H) 7,50 - 7,57 (м, 1H) 7,65 - 7,74 (м, 1H) 7,79 - 7,86 (м, 2H) 7,86 - 7,93 (м, 2H)

5 MS ES⁺: 273

Етап 4:

Розчин 2-(4-ціанофеніл)-3-фтор-4-(метоксикарбоніл)піридин 1-оксиду (1,35 г, 4,96 ммоль) у POCl_3 (9,24 мл, 99 ммоль) нагрівали до 60 °C впродовж 24 год. Реакцію концентрували in vacuo, та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-50 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням метил 6-хлор-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 4,01 (с, 3H) 7,85 - 7,96 (м, 3H) 8,10 - 8,19 (м, 2H)

MS ES⁺: 291

Етап 5:

У колбу помістили метил 6-хлор-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилат (1,03 г, 3,54 ммоль), трет-бутил карбамат (0,830 г, 7,09 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,068 г, 0,142 ммоль), Cs_2CO_3 (2,309 г, 7,09 ммоль) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,065 г, 0,071 ммоль). Колбу вакуумували та тричі заповнювали N_2 . Додали діоксан (12 мл) та суміш нагрівали до 90 °C впродовж 1 години. Реакцію охолодили до кімнатної температури та розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням 6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату, який використовували на наступному етапі без очищення.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 1,55 (с, 9H) 3,98 (с, 3H) 7,78 - 7,91 (м, 2H) 8,13 (с, 2H) 8,29 - 8,42 (м, 1H)

25 MS ES⁺: 316 (M⁺Bu)

Етап 6:

Розчин метил 6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату (1,37 г, 3,69 ммоль) та HCl (4M у діоксані, 4,61 мл, 18,45 ммоль) у діоксані (15 мл) нагрівали до 50 °C впродовж ночі. Додали ще HCl (4M у діоксані, 4,61 мл, 18,45 ммоль) та нагрівали реакцію до 60 °C впродовж ще 2 год. Суміш концентрували in vacuo з утворенням неочищеного метил 6-аміно-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату гідрохлориду, який використовували на наступному етапі без очищення.

MS ES⁺: 272

Етап 7:

35 Розчин метил 6-аміно-2-(4-ціанофеніл)-3-фторпіридин-4-карбоксилату гідрохлориду (1,1 г, 3,57 ммоль), TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) та DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) у IPA (10 мл) нагрівали до 80 °C впродовж 1 год. Додали ще TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) та DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) та нагрівали реакцію впродовж ночі при 80 °C. Додали ще TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) та DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) та нагрівали реакцію далі впродовж 3 год. Реакцію охолодили до 50 °C та додали хлорідрат гідроксиламіну (0,397 г, 5,72 ммоль). Реакцію перемішували при 50 °C ще впродовж 30 хвил. Додали ще хлорідрат гідроксиламіну (0,397 г, 5,72 ммоль) та реакцію нагрівали впродовж ще 30 хвил. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок абсорбували на MgSO_4 та очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі, потім 0-20 % MeOH у EtOAc на основному силікагелі) з утворенням метил 2-(4-ціанофеніл)-3-фтор-6-[(E)-N'-гідроксиімідамідо]піридин-4-карбоксилату.

45 MS ES⁺: 315

Етап 8:

50 Розчин метил 2-(4-ціанофеніл)-3-фтор-6-[(E)-N'-гідроксиімідамідо]піридин-4-карбоксилату (1,1 г, 3,50 ммоль) у THF (15 мл) обробили TFAA (1,978 мл, 14,00 ммоль) та нагрівали до 40 °C впродовж 1 год. Основність реакції підвищили насиченим NaHCO_3 та розділили між DCM та водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок розтерли з EtOH, відфільтрували та висушили з утворенням метил 5-(4-ціанофеніл)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату.

55 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.ч. 3,93 - 4,03 (м, 3H) 7,99 - 8,06 (м, 2H) 8,08 - 8,15 (м, 2H) 8,44 - 8,53 (м, 1H) 8,67 - 8,71 (м, 1H)

MS ES⁺: 297

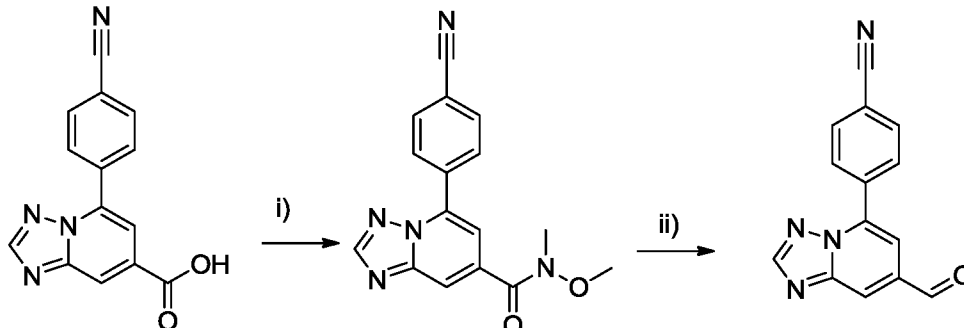
Етап 9:

60 Розчин метил 5-(4-ціанофеніл)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (220 мг, 0,743 ммоль) та LiOH (2M у воді, 3,71 мл, 7,43 ммоль) у THF (4 мл) та MeOH (4 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додали 2N HCl (3,71 мл) та суміш

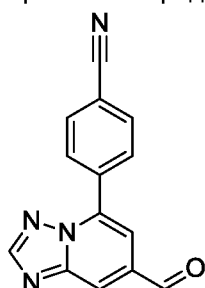
розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням 5-(4-ціанофеніл)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Проміжний продукт 14).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,95 - 8,03 (м, 2H) 8,07 - 8,17 (м, 2H) 8,35 - 8,47 (м, 1H) 8,67 (с, 1H) 14,01 - 14,19 (м, 1H)
MS ES⁺ 237 (M-CO₂H)

Схема 9



Реагенти: i) HBTU, N,O-диметилгідроксиамін гідрохлорид, TEA, DMF ii) LiAlH₄, THF
Проміжний продукт 15 4-(7-Форміл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил



Етап 1:

HBTU (19,6 г, 50 ммоль) у DMF (50 мл) додали до перемішуваної суспензії 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Приклад 41, 12,40 г, 47 ммоль), N,O-диметилгідроксиамін гідрохлориду (6,9 г, 70 ммоль) та TEA (16,3 мл, 117 ммоль) у сухому DMF (150 мл) та тримали при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш вилили у EtOAc та промили водою (x3). Органічну фазу концентрували та залишок очистили флеш-хроматографією (0-10 % MeOH у EtOAc на SiO₂) для одержання 5-(4-ціанофеніл)-N-метокси-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксаміду.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 3,40 (с, 3H) 3,64 (с, 3H) 7,53 (м, 1H) 7,85 (м, 2H) 8,12 (м, 2H) 8,24 (м, 1H) 8,46 (с, 1H).

MS ES⁺: 308.

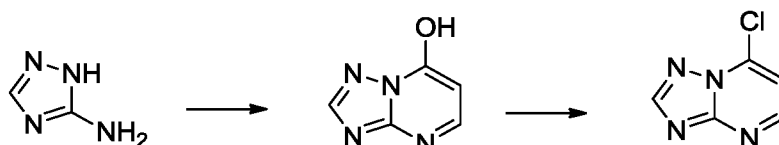
Етап 2:

1M LiAlH₄ у THF (0,72 мл, 0,72 ммоль) додавали краплями до перемішваного розчину 5-(4-ціанофеніл)-N-метокси-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксаміду (300 мг, 0,98 ммоль) у сухому THF (10 мл) при -10 °C. Через 30 хвилин додали 1 M HCl (водн.) (5 мл) та продовжили перемішувати при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Реакційну суміш екстрагували EtOAc, потім органічну фазу промили сольовим розчином, висушили MgSO₄ та концентрували з утворенням 4-(7-форміл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу.

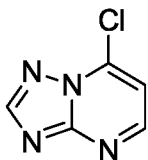
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,67 (м, 1H) 7,88 - 7,90 (м, 2H) 8,13 - 8,15 (м, 2H) 8,31 - 8,33 (м, 1H) 8,55 (с, 1H) 10,18 (с, 1H).

MS ES⁺: 249

Схема 10



Реагенти: i) 2-гідроксибутанова кислота, H₂SO₄, ii) POCl₃, хлорид тетраметил-амонію
Проміжний продукт 16 7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



Етап 1:

2-Гідроксибутанову кислоту (CAS 97-67-6, 33,5 г, 250 ммоль, 1,05 екв.) додали у вигляді порошку до льодяної перемішуваної концентрованої сірчаної кислоти (95 мл). Додали 1Н-1,2,4-триазол-5-амін (CAS 61-82-5, 20 г, 238 ммоль) у такій кількості, що температура залишилась нижче 10 °С по всьому об'єму. Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 годин, потім нагрівали при 100 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш, що остигла, вилили у суміш води та подрібненого льоду. За допомогою 10N NaOH отримали рН 10 та розчин концентрували in vacuo. Отриманий розчин відфільтрували, один раз промили холодною водою та висушили in vacuo при 50 °С з утворенням [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-олу.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 5,82 - 5,84 (д, J = 7 Гц, 1H), 7,91 - 7,93 (д, J = 7 Гц, 1H) та 8,13 (с, 1H).

MS ES⁺: 155

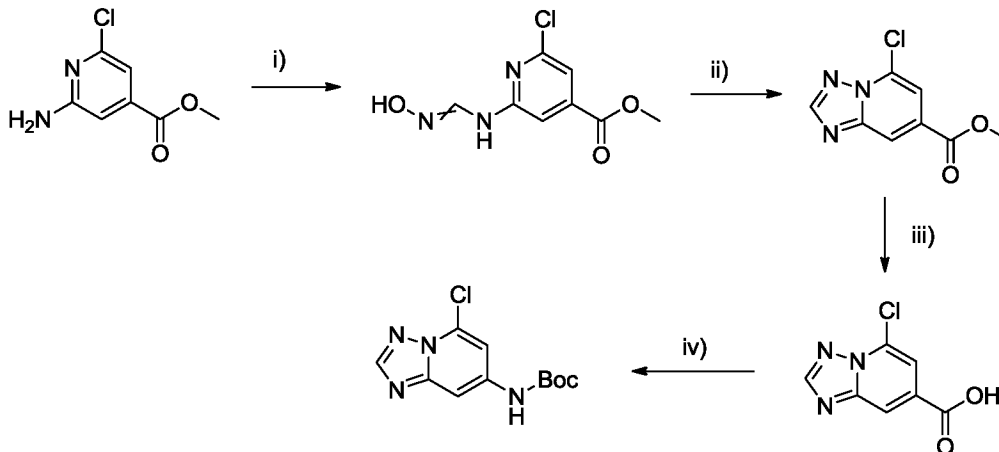
Етап 2:

Перемішуваний розчин фосфорил-трихлориду (85 мл, 917 ммоль, 13 екв.), [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-олу (9,6 г, 70,53 ммоль, 1 екв.) та хлориду тетраметил-амонію (584 мг, 3,53 ммоль, 0,05 екв.) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 16 год. Надлишок фосфорил трихлориду видалили під вакуумом та залишок обробили EtOAc та 2 N K₂CO₃ (водн.). Як тільки припинилося активне кипіння, суміш відфільтрували під вакуумом. Фільтраційний осад промили водою та потім висушили азеотропуванням MeCN з утворенням 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. Другу порцію 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину отримали шляхом екстрагування фільтрату EtOAc. Обидві порції матеріалу були достатньо гарної якості для використання без додаткового очищення.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,69 - 7,7 (м, 1H) 8,76 (с, 1H) 8,82 - 8,84 (м, 1H).

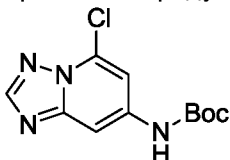
MS ES⁺: 155

Схема 11



Реагенти: i) DMF-DMA, IPA, потім NH₂OH.HCl, ii) TFAA, iii) LiOH, THF, MeOH, iv) дифенілфосфоразидат, TEA, трет-бутанол, Тoluол

Проміжний продукт 17 трет-Бутил N-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-карбамат



Етап 1:

Розчин метил 2-аміно-6-хлорпіридин-4-карбоксилату (CAS 1005508-80-4, 10 г, 53,6 ммоль) та DMF-DMA (7,18 мл, 53,6 ммоль) нагрівали до 70°C впродовж 2 год. Додали ще DMF-DMA (7,18 мл, 53,6 ммоль) та нагрівали реакцію далі впродовж 4 год. Реакцію охолодили до 50 °С та додали хлорідат гідроксиламіну (3,72 г, 53,6 ммоль). Реакцію перемішували при 50 °С впродовж 2 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок розтерли з EtOH.

Тверду речовину відфільтрували та висушили під вакуумом з утворенням метил 2-хлор-6-(N'-гідроксиімідамідо)піридин-4-карбоксилату.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 3,32 (с, 3H) 7,22 - 7,26 (м, 1H) 7,57 - 7,61 (м, 1H) 7,69 - 7,74 (м, 1H) 10,00 - 10,04 (м, 1H) 10,40 (с, 1H)

5 MS ES⁺: 230

Етап 2:

Розчин метил 2-хлор-6-(N'-гідроксиімідамідо)піридин-4-карбоксилату (12 г, 52,3 ммоль) у THF (100 мл) обробили TFAA (14,76 мл, 105 ммоль). Реакцію нагрівали до 40 °C впродовж 7 год., потім витримували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію призупинили та підвищили основність NaHCO_3 (водн.) та розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 4,03 (с, 3H) 7,84 - 7,90 (м, 1H) 8,40 - 8,49 (м, 1H) 8,66 (с, 1H)

MS ES⁺: 212

Етап 3:

Розчин метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (6,44 г, 30,4 ммоль) у MeOH (50 мл) та THF (50 мл) обробили LiOH (2M водн., 30,4 мл, 60,9 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакцію підкислили 2N HCl (30 мл) та отриманий осад відфільтрували, промили MeOH та висушили з утворенням 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,74 - 7,83 (м, 1H) 8,29 - 8,40 (м, 1H) 8,79 (с, 1H) 13,98 (с, 1H)

25 MS ES⁺: 198

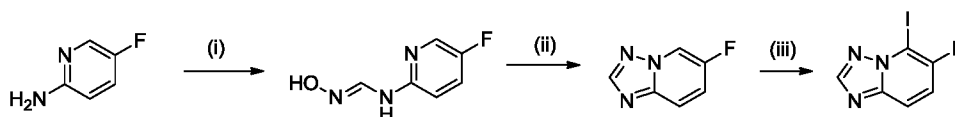
Етап 4:

Суспензію 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (4 г, 20,25 ммоль) у толуолі (100 мл) обробили послідовно TEA (4,23 мл, 30,4 ммоль), трет-бутанолом (2,90 мл, 30,4 ммоль) та дифеніл фосфоразидатом (4,36 мл, 20,25 ммоль). Реакцію нагрівали до 90 °C в N_2 впродовж 30 хвил. Реакцію концентрували in vacuo, та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням титульної сполуки.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ м.ч. 1,53 (с, 9 H) 7,18 (с, 1H) 7,36 - 7,47 (м, 1H) 7,67 - 7,74 (м, 1H) 8,26 (с, 1H)

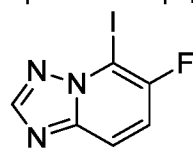
MS ES⁺: 213 (M⁺Bu)

35 Схема 12



Реагенти: i) DMF-DMA, IPA, потім $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, ii) TFAA, THF iii) літій магній 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-їду дихлорид, йод, THF

Проміжний продукт 18 6-Фтор-5-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



40 Етап 1:

Розчин 5-фторпіридин-2-аміну (CAS 21717-96-4, 10 г, 89 ммоль) та DMF-DMA (19,11 мл, 143 ммоль) у IPA (100 мл) нагрівали до 70 °C впродовж ночі. Реакцію охолодили приблизно до 50 °C та додали хлоргідрат гідроксиаміну (9,92 г, 143 ммоль). Реакцію нагрівали при 50 °C ще впродовж 30 хвил. Реакцію охолодили та концентрували in vacuo. Отриманий залишок розтерли з мінімальною кількістю IPA з декількома краплями води. Осад відфільтрували та висушили з утворенням N-(5-фторпіридин-2-іл)-N'-гідроформімідаміду.

45 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,00 - 7,15 (м, 1H) 7,51 - 7,66 (м, 1H) 7,75 (д, J = 10 Гц, 1H) 8,04 - 8,16 (м, 1H) 9,41 (д, J = 10 Гц, 1H) 10,07 (с, 1H)

50 MS ES⁺: 156

Етап 2:

Розчин N-(5-фторпіридин-2-іл)-N'-гідроксиметанімідаміду (13,8 г, 89 ммоль) у THF (148 мл) обробили TFAA (25,1 мл, 178 ммоль). Реакцію нагрівали до 40 °C впродовж 1 год. Реакцію

розвели водою, підвищили основність твердим NaHCO_3 та екстрагували EtOAc . Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-60 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням 6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 7,65 - 7,77 (м, 1H) 7,81 - 7,89 (м, 1H) 8,45 (с, 1H) 8,90 - 9,04 (м, 1H)

MS ES⁺: 138

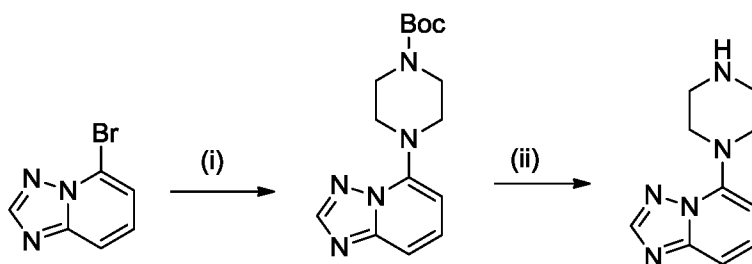
Етап 3:

Літій магній 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іду дихлорид (1M THF/толуол) (8,75 мл, 8,75 ммоль) додавали краплями до розчину 6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (1 г, 7,29 ммоль) у THF (25 мл) при -20 °C у аргоні. Реакцію перемішували при -20 °C впродовж 1 год. Розчин йоду (2,221 г, 8,75 ммоль) у THF (20 мл) додавали краплями впродовж 30 хвил. при -20 °C та реакції дали нагрітися до кімнатної температури впродовж 1 год. Реакцію призупинили та розвели водою. Отриманий осад відфільтрували та висушили з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 7,71 - 7,83 (м, 1H) 7,84 - 7,97 (м, 1H) 8,60 (с, 1H)

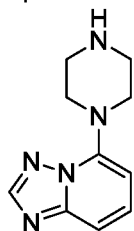
MS ES⁺: 264

Схема 13



Реагенти: i) N-Вос піперазин, NMP ii) HCl, NMP

Проміжний продукт 19 1-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)піперазин



Етап 1:

Суміш 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (0,2 г, 1,010 ммоль) та трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (CAS 57260-71-6, 0,752 г, 4,04 ммоль) у NMP (2 мл) дегазували азотом перед опроміненням у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 40 хвил. Реакцію розвели HCl (3 % водн.) та екстрагували DCM. Органічні фази об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт абсорбували на силікагель та очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням трет-бутил 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)піперазин-1-карбоксилату.

MS ES⁺: 304

Етап 2:

До перемішаного розчину трет-бутил 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,306 мг, 1,01 ммоль) у NMP (0,5 мл) додали HCl [4,0 M у діоксані] (2,53 мл, 10,10 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували *in vacuo* для видалення надлишку HCl, залишок обробили 7N метанольним аміаком (5-10 мл) та знову концентрували під вакуумом для видалення надлишку аміаку. Зразок очистили SCX-2, поміщаючи та промиваючи MeOH та елюючи 1M NH_3 у MeOH з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 3,20 - 3,35 (м, 4H) 3,56 - 3,71 (м, 4H) 6,67 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,48 (д, J = 9 Гц, 1H) 7,58 - 7,71 (м, 1H) 8,49 (с, 1H) 8,60 - 9,06 (м, 1H)

MS ES⁺: 204

Проміжний продукт 20 5-(Триметилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин

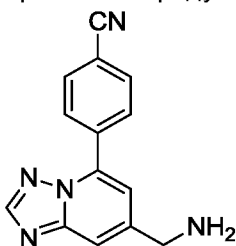


До перемішаного розчину 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (2 г, 10,10 ммоль) у THF (40 мл) при -60 °C у атмосфері азоту додавали n-BuLi [2,5M у гексані] (4,85 мл, 12,12 ммоль) краплями впродовж 5 хвил. Температуру понизили до -78 °C та реакцію перемішували при -78 °C впродовж 1 год. До перемішаної реакційної суміші додавали хлортриметилстанан [1,0M у THF] (12,12 мл, 12,12 ммоль) впродовж 5 хвил. Реакцію перемішували при -78 °C ще впродовж 1 год. Реакцію призупинили при -78 °C насиченим (водн.) NaHCO₃ та дали нагрітися до кімнатної температури. Реакцію розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу промили водою та сольовим розчином, потім концентрували in vacuo. Неочищений продукт абсорбували на діатоміті та очищали флеш-хроматографією (0-40 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 0,40 - 0,50 (м, 9H) 7,12 - 7,19 (м, 1H) 7,49 - 7,60 (м, 1H) 7,71 - 7,78 (м, 1H) 8,45 (с, 1H)

MS ES⁺: 284

Проміжний продукт 21 4-(7-(Амінометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-бензонітрил



Етап 1:

Розчин 4-(7-(гідроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Приклад 39, 0,180 г, 0,719 ммоль), фталіміду (0,138 г, 0,935 ммоль) та трифенілфосфіну (0,245 г, 0,935 ммоль) у сухому THF (3 мл) обробили DIAD (0,182 мл, 0,935 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Суміш розділили між EtOAc, 2-метил-THF та сольовим розчином, відділили, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий твердий розчин очистили флеш-хроматографією (0-100 % етилацетат у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 4-(7-((1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу.

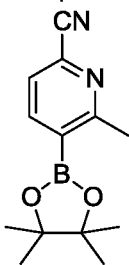
MS ES⁺: 380

Етап 2:

До суспензії 4-(7-((1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (0,100 г, 0,264 ммоль) у EtOH (2 мл) додали метанамін, 40 % водн. (600 мкл, 6,93 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год. Реакцію розвели сольовим розчином та двічі екстрагували EtOAc. Органічні фази об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням титульної сполуки.

MS ES⁺: 250

Проміжний продукт 22 6-Метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрил

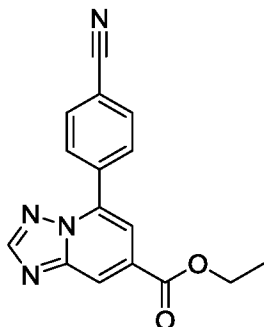


Суспензію 5-бром-6-метилпіридин-2-карбонітрилу (CAS 1173897-86-3, 0,195 г, 0,990 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,072 г, 0,099 ммоль), біс(пінаколато)дибору (0,352 г, 1,386 ммоль) та ацетату калію (0,194 г, 1,979 ммоль) у сухому ДМСО (1,979 мл) дегазували (цикли вакуум/азот) та нагрівали у запаяній трубці при 90 °C впродовж 4 год. Суміш розвели EtOAc, промили послідовно водою та

сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-30 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO₂) з утворенням титульної сполуки.

MS ES⁺: 245

5 Проміжний продукт 22 Етил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат

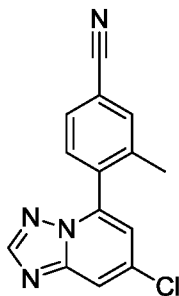


Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з етил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (Проміжний продукт 5, 1,23 г, 5,45 ммоль) та (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 0,961 г, 6,54 ммоль) з утворенням титульної сполуки.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,33 - 1,45 (м, 3H) 4,36 - 4,49 (м, 2H) 7,75 - 7,83 (м, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 2H) 8,20 - 8,28 (м, 2H) 8,43 - 8,50 (м, 1H) 8,75 (с, 1H)

MS ES⁺: 293

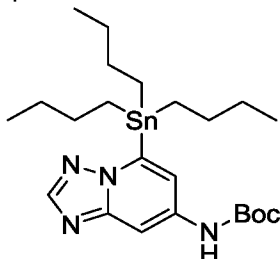
Проміжний продукт 24 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метил-бензонітрил



15 Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) та (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 313546-18-8) з утворенням титульної сполуки.

MS ES⁺: 269

20 Проміжний продукт 25 трет-Бутил N-[5-(трибутистаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат



25 До розчину трет-Бутил N-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 17, 9,0 г, 33,58 ммоль) у діоксані (220 мл) додали біс(трибутилолово) (23,37 г, 40,29 ммоль), LiCl (11,88 г, 198,0 ммоль) та дегазували впродовж 10 хвил. з використанням атмосфери N₂ та додали трициклоїн (0,92 г, 3,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,51 г, 1,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110 °C впродовж 15 год. Після завершення реакційної суміші дали остудитися до кімнатної температури, потім розвели водою та екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар висушили над Na₂SO₄ та розчинник концентрували *in vacuo*. Неочищену сполуку

30 очистили флеш-хроматографією (0-10 % EtOAc у гексані на SiO₂) з утворенням титульної сполуки.

MS ES⁺: 525

2. Приклади

Наступні Приклади з 1 по 20 були виконані згідно з однією з описаних методик 1, 2 або 3. У кожному випадку бороноатні ефіри можна замінити на боронові кислоти.

Методика 1

- 5 PdCl₂(dppf) (0,018 г, 0,025 ммоль) додали до дегазованої суспензії арил галогеніду (0,252 ммоль), підходящої боронової кислоти (0,379 ммоль) та K₂CO₃ (0,174 г, 1,262 ммоль) у діоксані (2 мл) та воді (0,5 мл) у азоті. Реакцію дегазували, герметизували та потім нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 140 °C впродовж 0,5 год. Реакційну суміш розвели EtOAc та водою та потім відфільтрували через тіловий картридж. Фільтрат пропустили через фазовий сепаратор та видалили розчинник in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

Методика 2

- 15 Суміш арил-галогеніду (0,505 ммоль), боронової кислоти (0,757 ммоль), фосфату калію (0,536 г, 2,52 ммоль) та PdCl₂(dppf) (0,037 г, 0,050 ммоль) у діоксані (4 мл) та воді (1 мл) продули азотом. Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 45 хвил. Реакційну суміш концентрували in vacuo та неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

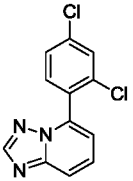
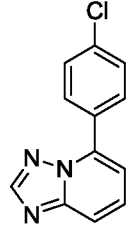
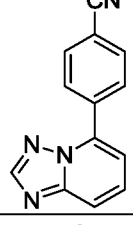
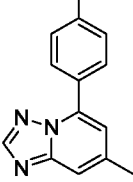
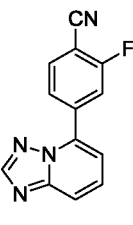
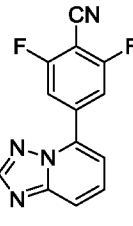
- 20 Наприклад, сполуку Прикладу 8 (3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил) отримали у відповідності з Методикою 2 наступним чином:

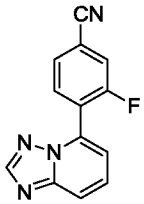
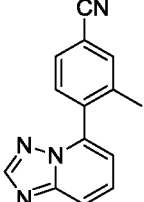
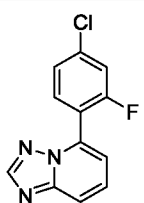
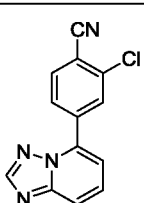
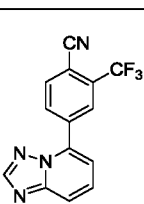
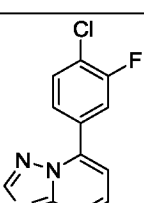
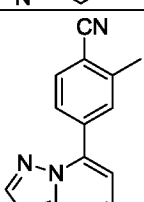
- 25 PdCl₂(dppf) (5,53 г, 7,574 ммоль) додали до дегазованої суспензії 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (CAS 143329-58-2, 30 г, 151,4 ммоль), (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 313546-18-8), 26,82 г, 166 ммоль) та фосфату калію (96,35 г, 454,4 ммоль) у 1,4-діоксані (24 мл) та воді (6,00 мл) у азоті. Реакцію дегазували, герметизували та потім нагрівали до 90 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розвели водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над Na₂SO₄, відфільтрували та у вакуумі видалили розчинник для одержання неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очистили флеш-хроматографією (0-50 % EtOAc у гексані на SiO₂). Отриманий залишок розчинили у мінімальній кількості гарячого (70 °C) етанолу, давши йому остигнутися до кімнатної температури при перемішуванні. Кристали відфільтрували та висушили під вакуумом з утворенням титульної сполуки.

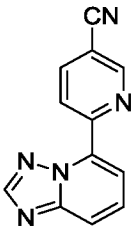
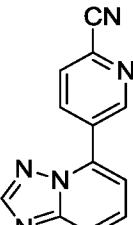
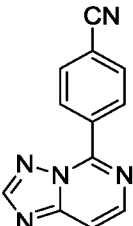
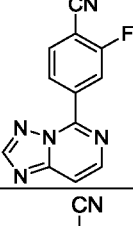
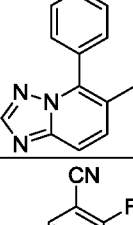
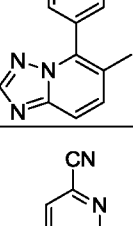
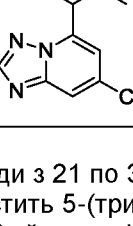
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,09 (с, 3H) 7,22 - 7,30 (м, 1H) 7,62 - 7,71 (м, 1H) 7,76 - 7,89 (м, 2H) 7,91 - 8,02 (м, 2H) 8,49 (с, 1H)

- 35 Методика 3

- 40 Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,073 г, 0,063 ммоль) додали до дегазованої суспензії арил галогеніду (1,262 ммоль), боронової кислоти (1,515 ммоль) та Cs₂CO₃ (0,823 г, 2,52 ммоль) у діоксані (2,8 мл) та воді (1,4 мл) у азоті. Реакцію дегазували, герметизували та потім термічно нагрівали до 100 °C впродовж 6 год. Реакційну суміш розвели DCM та відфільтрували через шар целіту. Фільтрат промили сольовим розчином, висушили (MgSO₄), відфільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний арил галогенід	Вихідна боронова кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
1	5-(2,4-дихлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин		5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2)	(2,4-дихлорфеніл)-боронова кислота (CAS 68716-47-2)	1	264	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 7,20 - 7,24 (м, 1H) 7,52 (уявн. с, 2H) 7,68 (с, 1H) 7,77 - 7,83 (м, 1H) 7,98 - 8,04 (м, 1H) 8,42 (с, 1H)
2	5-(4-хлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин		5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлорфеніл)-боронова кислота (CAS 1679-18-1)	1	230	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,40 - 7,45 (м, 1H) 7,64 - 7,69 (м, 2H) 7,75 - 7,82 (м, 1H) 7,87 - 7,93 (м, 1H) 8,03 - 8,09 (м, 2H) 8,55 (с, 1H)
3	4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціанофеніл)-боронова кислота (CAS 126747-14-6)	1	221	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,49 - 7,53 (м, 1H) 7,78 - 7,85 (м, 1H) 7,94 - 7,99 (м, 1H) 8,05 - 8,09 (м, 2H) 8,21 - 8,26 (м, 2H) 8,57 (с, 1H)
4	4-{7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-хлор-7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 878259-99-5)	(4-ціанофеніл)-боронова кислота (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,41 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 8,03 - 8,10 (м, 2H) 8,19 - 8,27 (м, 2H) 8,48 (с, 1H) 2,50 (прихов., 3H)
5	2-фтор-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціано-3-фторфеніл)-боронова кислота (CAS 843663-18-3)	3	239	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,56 - 7,62 (м, 1H) 7,79 - 7,86 (м, 1H) 7,97 - 8,03 (м, 1H) 8,08 - 8,13 (м, 1H) 8,14 - 8,20 (м, 1H) 8,24 - 8,30 (м, 1H) 8,60 (с, 1H)
6	2,6-дифтор-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2)	2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензонітрил (CAS 1003298-73-4)	2	257	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,63 - 7,68 (м, 1H) 7,81 - 7,88 (м, 1H) 8,00 - 8,06 (м, 1H) 8,18 - 8,24 (м, 2H) 8,63 (с, 1H)

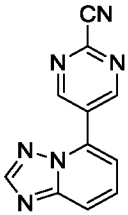
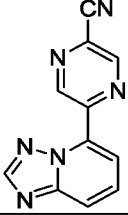
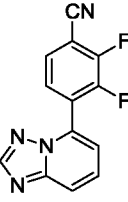
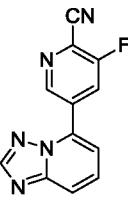
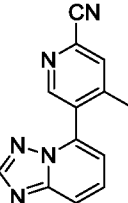
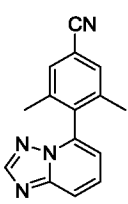
7	3-фтор-4- {[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл}бензонітрил		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціано-2- фторфеніл)бо- ронова кислота (CAS 1150114-77-4)	2	239	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,41 - 7,47 (м, 1H) 7,79 - 7,86 (м, 1H) 7,92 - 8,05 (м, 3H) 8,12 - 8,18 (м, 1H) 8,53 (с, 1H)
8	3-метил-4- {[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл}бензонітрил		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціано-2- метилфеніл)- боронова кислота (CAS 313546-18-8)	2	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,09 (с, 3H) 7,22 - 7,30 (м, 1H) 7,62 - 7,71 (м, 1H) 7,76 - 7,89 (м, 2H) 7,91 - 8,02 (м, 2H) 8,49 (с, 1H)
9	5-(4-хлор-2- фторфеніл)- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлор-2- фторфеніл)- боронова кислота (CAS 160591-91-3)	2	248	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,36 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,49 - 7,58 (м, 1H) 7,66 - 7,74 (м, 1H) 7,75 - 7,85 (м, 2H) 7,92 - 8,00 (м, 1H) 8,51 (с, 1H)
10	2-хлор-4- {[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл}бензонітрил		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(3-хлор-4- цинофеніл)- боронова кислота (CAS 1008415-02-8)	2	255	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,59 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,76 - 7,85 (м, 1H) 7,99 (д, J = 9 Гц, 1H) 8,20 (уявн. с, 2H) 8,46 (с, 1H) 8,60 (с, 1H)
11	4-{[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл}-2-(три- фторметил)- бензонітрил		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціано-3- (трифтор- метил)феніл) боронова кислота (CAS 915299-32-0)	2	289	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,59 - 7,71 (м, 1H) 7,77 - 7,91 (м, 1H) 7,96 - 8,07 (м, 1H) 8,32 - 8,47 (м, 1H) 8,49 - 8,65 (м, 2H) 8,70 (с, 1H)
12	5-(4-хлор-3- фторфеніл)- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлор-3- фтор- феніл)бо- ронова кислота (CAS 137504-86-0)	2	248	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,51 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,73 - 7,85 (м, 2H) 7,87 - 7,98 (м, 2H) 8,10 - 8,21 (м, 1H) 8,58 (с, 1H)
13	2-метил-4- {[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл}бензонітрил		5-бром- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин (CAS 143329-58-2)	(4-ціано-3- метил- феніл)боро- нова кислота (CAS 856255- 58-8)	2	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,60 (с, 3 H) 7,48 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,72 - 7,86 (м, 1H) 7,87 - 8,05 (м, 3H) 8,11 (с, 1H) 8,57 (с, 1H)

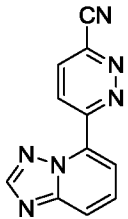
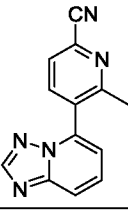
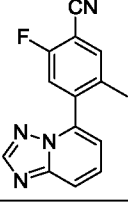
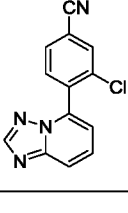
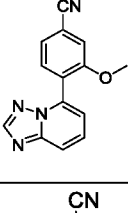
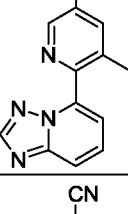
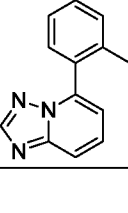
14	6-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил		6-бром-нікотинітрил (CAS 139585-70-9)	5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 1)	2	222	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,86 - 7,92 (м, 1H) 8,04 - 8,11 (м, 2H) 8,58 - 8,63 (м, 1H) 8,69 (с, 1H) 9,04 - 9,10 (м, 1H) 9,23 - 9,28 (м, 1H)
15	5-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил		5-бром-піколінонітрил (CAS 97483-77-7)	5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 1)	2	222	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 7,58 (д, J = 6 Гц, 1H) 7,81 - 7,91 (м, 1H) 7,91 - 7,97 (м, 1H) 8,10 (д, J = 8 Гц, 1H) 8,51 (с, 1H) 8,68 - 8,76 (м, 1H) 9,37 (д, J = 2 Гц, 1H)
16	4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил		5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин (CAS 76044-36-5)	(4-ціано-феніл)боронова кислота (CAS 126747-14-6)	1	222	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,96 - 8,05 (м, 1H) 8,10 - 8,18 (м, 2H) 8,48 - 8,56 (м, 1H) 8,64 - 8,74 (м, 2H) 8,79 (с, 1H)
17	2-фтор-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил		5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин (CAS 76044-36-5)	(4-ціано-3-фтор-феніл)боронова кислота (CAS 843663-18-3)	1	240	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,02 - 8,11 (м, 1H) 8,18 - 8,27 (м, 1H) 8,49 - 8,57 (м, 2H) 8,59 - 8,64 (м, 1H) 8,82 (с, 1H)
18	4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 3)	(4-ціано-феніл)боронова кислота (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 2,28 (с, 3H) 7,54 - 7,68 (м, 3H) 7,74 - 7,81 (м, 1H) 7,83 - 7,92 (м, 2H) 8,22 (с, 1H)
19	2-фтор-4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 3)	(4-ціано-3-фтор-феніл)боронова кислота (CAS 843663-18-3)	1	253	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 2,29 (с, 3H) 7,38 - 7,49 (м, 2H) 7,53 - 7,62 (м, 1H) 7,76 - 7,81 (м, 1H) 7,83 - 7,89 (м, 1H) 8,22 (с, 1H)
20	5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил		5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 2)	6-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-карбонітрил (Проміжний продукт 22)	1	270	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ CN-d ₃) δ м.ч. 2,39 (с, 3H) 7,24 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,87 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,94 - 8,04 (м, 2H) 8,35 (с, 1H)

Наступні Приклади з 21 по 36 були виконані згідно з наступною методикою:

- 5 У ампулу, що містить 5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4, 0,080 г, 0,196 ммоль), йодид міді (I) (1,866 мг, 9,80 мкмоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,011 г, 9,80 мкмоль) у THF (1 мл), додали арил або гетероарил галогенід (0,216 ммоль). Ампулу дегазували та продули азотом, запаяли та опромінили у мікрохвильовому реакторі при 120 °C впродовж 20 хвил. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили

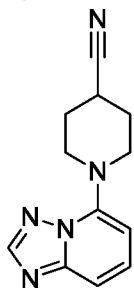
обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний арил станан	Вихідний галогенід	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
21	5-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	5-бромпіри-мідин-2-карбонітрил (CAS 38275-57-9)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,76 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,84 - 7,93 (м, 1H) 8,04 (д, J = 8 Гц, 1H) 8,64 (с, 1H) 9,70 (с, 2H)
22	5-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піразин-2-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	5-бромпіразин-2-карбонітрил (CAS 221295-04-1)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,86 - 8,00 (м, 1H) 8,07 (д, J = 7 Гц, 1H) 8,14 (д, J = 8 Гц, 1H) 8,74 (с, 1H) 9,45 (с, 1H) 10,15 (с, 1H)
23	2,3-дифтор-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-2,3-дифторбензо-нітрил (CAS 126163-58-4)	257	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,38 - 7,56 (м, 1H) 7,73 - 7,94 (м, 2H) 7,96 - 8,14 (м, 2H) 8,56 (с, 1H)
24	3-фтор-5-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	5-бром-3-фтор-піколінонітрил (CAS 886373-28-0)	240	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,72 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,81 - 7,90 (м, 1H) 8,04 (д, J = 9 Гц, 1H) 8,63 (с, 1H) 8,85 (д, J = 10 Гц, 1H) 9,29 (с, 1H)
25	4-метил-5-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	5-бром-4-метилпіко-лінонітрил (CAS 886364-86-9)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,39 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,79 - 7,87 (м, 1H) 7,98 - 8,05 (м, 1H) 8,21 (с, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,82 (с, 1H)
26	3,5-диметил-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-3,5-диметил-бензонітрил (CAS 75344-77-3)	249	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 2,05 (с, 6H) 7,20 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,63 (с, 2H) 7,81 - 7,98 (м, 2H) 8,41 (с, 1H)

27	6-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридазин-3-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	6-хлорпіридазин-3-карбонітрил (CAS 35857-89-7)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,89 - 7,98 (м, 1H) 8,10 - 8,19 (м, 2H) 8,57 - 8,66 (м, 1H) 8,70 (с, 1H) 9,13 - 9,23 (м, 1H)
28	6-метил-5-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	5-бром-6-метилпіколінонітрил (CAS 1173897-86-3)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN-d ₃) δ м.ч. 2,37 (с, 3H) 7,12 - 7,22 (м, 1H) 7,71 - 7,80 (м, 1H) 7,83 - 7,94 (м, 2H) 7,97 - 8,04 (м, 1H) 8,34 (с, 1H)
29	2-фтор-5-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрил (CAS 916792-13-7)	253	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN-d ₃) δ м.ч. 2,11 (с, 3H) 7,08 - 7,17 (м, 1H) 7,42 - 7,48 (м, 1H) 7,70 - 7,84 (м, 2H) 7,86 - 7,92 (м, 1H) 8,33 (с, 1H)
30	3-хлор-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-3-хлорбензонітрил (CAS 57418-97-0)	255	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,29 - 7,41 (м, 1H) 7,77 - 7,85 (м, 1H) 7,87 - 7,93 (м, 1H) 7,97 - 8,10 (м, 2H) 8,30 - 8,36 (м, 1H) 8,50 (с, 1H)
31	3-метокси-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-3-метоксибензонітрил (CAS 120315-65-3)	251	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,78 (с, 3H) 7,26 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,61 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,67 - 7,81 (м, 3H) 7,93 (д, J = 9 Гц, 1H) 8,44 (с, 1H)
32	5-метил-6-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил;		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	(6-хлор-5-метилпіридин-3-карбонітрил (CAS 66909-33-9)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,12 (с, 3H) 7,38 (д, J = 7 Гц, 1H) 7,81 - 7,92 (м, 1H) 8,04 (д, J = 9 Гц, 1H) 8,44 - 8,56 (м, 2H) 9,05 (с, 1H)
33	3-етил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	4-бром-3-етилбензонітрил (CAS 170230-29-2)	249	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,08 (т, J = 8 Гц, 3H) 2,39 - 2,57 (м, 2H) 7,20 - 7,26 (м, 1H) 7,55 - 7,60 (м, 1H) 7,72 - 7,78 (м, 1H) 7,82 - 7,88 (м, 2H) 7,89 - 7,95 (м, 1H) 8,40 (с, 1H)

34	3-фтор-5-метил-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	3-фтор-4-йод-5-метилбензонітрил (CAS 1465326-81-1)	253	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN-d ₃) δ м.ч. 2,12 (с, 3 H) 7,09 - 7,21 (м, 1H) 7,48 - 7,57 (м, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,68 - 7,78 (м, 1H) 7,83 - 7,92 (м, 1H) 8,29 (с, 1H)
35	3-аміно-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	3-аміно-4-йодобензонітрил (CAS 665033-21-6)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 5,53 (с, 2H) 7,00 - 7,06 (м, 1H) 7,10 - 7,16 (м, 1H) 7,18 - 7,24 (м, 1H) 7,34 - 7,40 (м, 1H) 7,70 - 7,76 (м, 1H) 7,86 - 7,96 (м, 1H) 8,45 (с, 1H)
36	3-бром-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		5-(трибутил-станіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4)	3-бром-4-йодобензонітрил (CAS 1000577-94-5)	299	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,29 (д, J = 6 Гц, 1H) 7,72 - 7,80 (м, 1H) 7,82 - 7,90 (м, 1H) 7,92 - 7,98 (м, 2H) 8,23 - 8,29 (м, 1H) 8,42 (с, 1H)

Приклад 37: 1-{{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперидин-4-карбонітрил

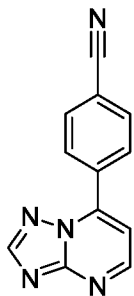


5 Піперидин-4-карбонітрил (44,5 мг, 0,404 ммоль) додали до розчину 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (CAS 143329-58-2, 0,080 г, 0,404 ммоль) та DIPEA (0,353 мл, 2,020 ммоль) у ДМСО (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 150 °С впродовж 20 хвил. Неочищену реакційну суміш очистили безпосередньо обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.ч. 2,07 - 2,31 (м, 4H) 2,92 - 3,09 (м, 1H) 3,36 - 3,52 (м, 2H) 3,60 - 3,76 (м, 2H) 6,39 - 6,50 (м, 1H) 7,36 - 7,48 (м, 1H) 7,49 - 7,61 (м, 1H) 8,31 (с, 1H)

MS ES⁺: 228

Приклад 38: 4-{{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил

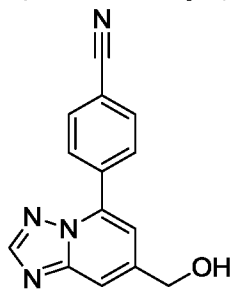


15 1H-1,2,4-триазол-5-амін (CAS 61-82-5, 0,848 г, 10,09 ммоль) додали до суспензії гідриду натрію (0,242 г, 10,09 ммоль) у DMF (16 мл) у азоті. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Додали розчин (Е)-N-(3-хлор-3-(4-ціанофеніл)аліліден)-N-метилметанаміній перхлорату (Проміжний продукт 6, 1,61 г, 5,04 ммоль) у DMF (16 мл) та суміш нагрівали при 100 °С впродовж 12 год., потім дали остигнутися до кімнатної температури. Осад зібрали шляхом фільтрації, промили водою, EtOH та Et₂O та висушили in vacuo з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,70 - 7,75 (м, 1H) 8,10 - 8,18 (м, 2H) 8,33 - 8,40 (м, 2H) 8,77 (с, 1H) 8,99 - 9,04 (м, 1H)

MS ES⁺: 222

Приклад 39: 4-[7-(Гідроксиметил)-[1,2,4]м[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил



5

Етап 1:

Етил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат приготували згідно опису для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з етил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (Проміжний продукт 5) та (4-ціанофеніл)боронової кислоти.

10

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,33 - 1,45 (м, 3H) 4,36 - 4,49 (м, 2H) 7,75 - 7,83 (м, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 2H) 8,20 - 8,28 (м, 2H) 8,43 - 8,50 (м, 1H) 8,75 (с, 1H)

MS ES⁺: 293

Етап 2:

До суспензії етил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (0,063 г, 0,216 ммоль) у сухому THF (2 мл), охолодженої до 0 °С у азоті, краплями додали розчин борогідриду літію (2М у THF, 0,1 мл, 0,200 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год., потім при кімнатній температурі впродовж 2 год. Додали ще розчин борогідриду літію (2М у THF, 0,1 мл, 0,200 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакцію призупинили водою, двічі екстрагували EtOAc, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

15

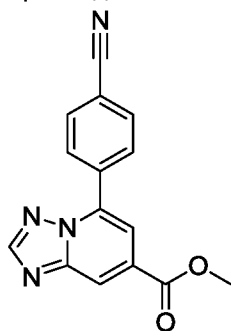
20

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м.ч. 4,73 (с, 2H) 7,30 (с, 1H) 7,69 - 7,74 (м, 1H) 7,80 - 7,87 (м, 2H) 8,06 - 8,15 (м, 2H) 8,32 (с, 1H)

25

MS ES⁺: 251

Приклад 40: Метил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат



Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (Проміжний продукт 7, 8,48 г, 40,1 ммоль) та (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 7,07 г, 48,1 ммоль) з утворенням титульної сполуки.

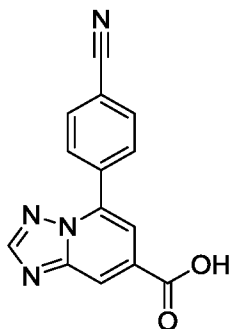
30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 3,97 (с, 3H) 7,76 - 7,82 (м, 1H) 8,05 - 8,12 (м, 2H) 8,20 - 8,28 (м, 2H) 8,44 - 8,50 (м, 1H) 8,75 (с, 1H)

35

MS ES⁺: 279

Приклад 41: 5-(4-Ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонова кислота

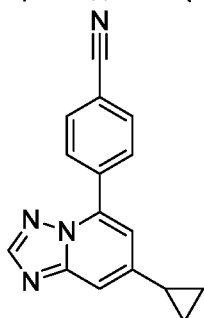


Суміш метил 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилату (Приклад 40, 3,8 г, 13,66 ммоль), 2М водного LiOH (50 мл, 100 ммоль), THF (75 мл) та MeOH (75 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год. Органічні розчинники видалили *in vacuo* та отриману водну суспензію розвели водою та EtOAc. Суспензію відфільтрували та фази розділили. Водну фазу промили EtOAc, потім підкислили до pH ~ 2 2М HCl. Водну фазу потім екстрагували EtOAc (x2) та ці екстракти висушили (Na₂SO₄), об'єднали та концентрували *in vacuo* для утворення титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 3,65 - 4,05 (прихов., 1H) 7,78 (с, 1H) 8,01 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,18 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,22 (с, 1H) 8,57 (с, 1H).

MS ES⁺: 265

Приклад 42: 4-{7-Циклопропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



Мікрохвильову ампулу заповнили 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилом (Проміжний продукт 8, 75 мг, 0,294 ммоль), циклопропілбороновою кислотою (CAS 411235-57-9, 76 мг, 0,883 ммоль), PdCl₂(dppf) (21,55 мг, 0,029 ммоль) та карбонатом калію (122 мг, 0,883 ммоль). Ампулу запаяли, вакуумували та двічі заповнювали N₂. Додали діоксан (0,8 мл) та воду (0,15 мл) та термічно нагрівали реакцію до 100 °C впродовж ночі. Реакцію вилили у воду та екстрагували DCM. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі). Залишок далі очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DCM-d₂) δ м.ч. 0,88 - 1,02 (м, 2H) 1,15 - 1,29 (м, 2H) 2,05 - 2,19 (м, 1H) 6,98 (с, 1H) 7,56 (с, 1H) 7,79 - 7,88 (м, 2H) 8,02 - 8,13 (м, 2H) 8,34 (с, 1H)

MS ES⁺: 261

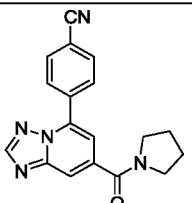
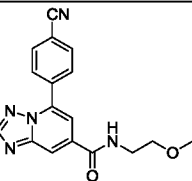
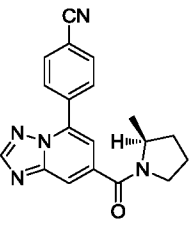
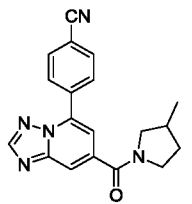
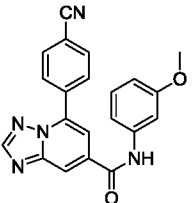
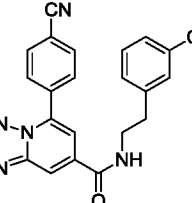
Наступні Приклади з 43 по 71 були виконані згідно з однією з описаних нижче методик.

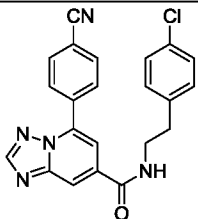
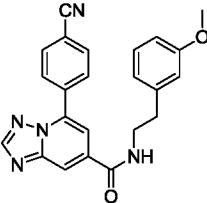
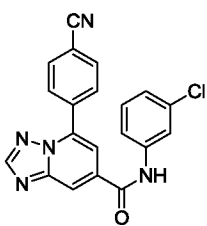
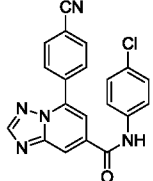
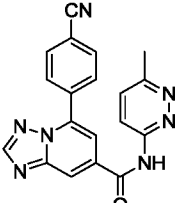
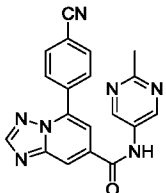
Методика 1:

Суміш 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Приклад 41, 0,0488 г, 0,184 ммоль), НАТУ (0,105 г, 0,277 ммоль) та N-метилморфоліну (0,03 мл, 0,277 ммоль) у NMP (1,25 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Додали амін (0,369 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакцію розвели ДМСО (0,4 мл) та неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

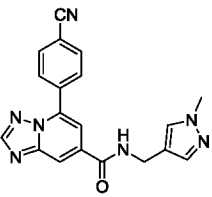
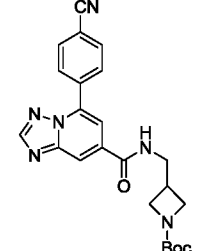
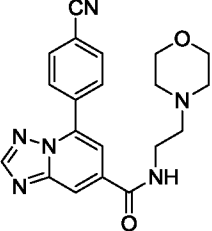
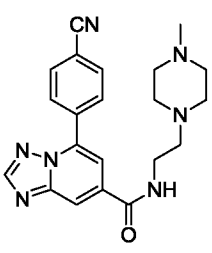
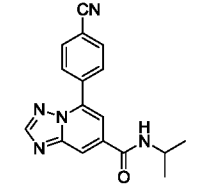
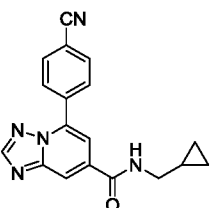
Методика 2:

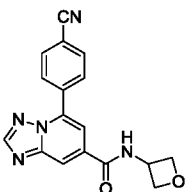
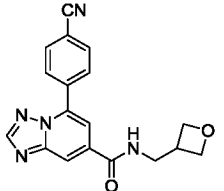
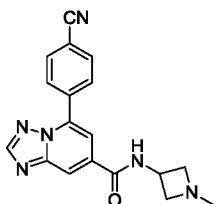
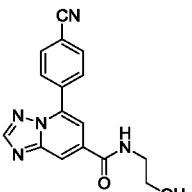
Суміш 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Приклад 41, 0,1 г, 0,38 ммоль), НАТУ (173 мг, 0,45 ммоль) та DIPEA (0,117 г, 0,90 ммоль) у сухому DMF (3 мл) додали до аміну (0,42 ммоль) у DMF (0,8 мл) та струшували при кімнатній температурі впродовж 2 год. У результаті розведення водою (4 мл) та фільтрації отриманого осаду отримали титульну сполуку.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний амін	Метод	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
43	4-[7-(піролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		Піролідин (CAS 123-75-1)	1	318	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,79 - 1,97 (м, 4H) 3,17 (с, 2H) 3,46 - 3,55 (м, 2H) 7,54 - 7,60 (м, 1H) 8,02 - 8,12 (м, 3H) 8,20 - 8,31 (м, 2H) 8,65 (с, 1H)
44	5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метоксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		2-метоксиетанамін (CAS 109-85-3)	1	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,26 - 3,36 (м, 7H) 7,82 - 7,87 (м, 1H) 8,06 - 8,13 (м, 2H) 8,24 - 8,31 (м, 2H) 8,37 - 8,42 (м, 1H) 8,68 (с, 1H) 9,02 (с, 1H)
45	4-[7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		(S)-2-метилпіролідин 4-метилбензенсульфонат (CAS 1212353-38-2)	1	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,27 - 1,35 (м, 3H) 1,54 - 1,65 (м, 1H) 1,68 - 1,80 (м, 1H) 1,86 - 1,97 (м, 1H) 2,05 - 2,17 (м, 1H) 3,40 - 3,65 (м, 2H) 4,05 - 4,26 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 8,02 - 8,11 (м, 3H) 8,21 - 8,31 (с, 2H) 8,64 (с, 1H)
46	4-[7-(3-метилпіролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		3-метилпіролідин (CAS 34375-89-8)	1	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,93 - 1,13 (м, 3H) 1,44 - 1,61 (м, 1H) 1,94 - 2,12 (м, 1H) 2,18 - 2,38 (м, 1H) 3,01 - 3,20 (м, 1H) 3,44 - 3,76 (м, 3H) 7,53 - 7,59 (м, 1H) 8,03 - 8,13 (м, 3H) 8,22 - 8,30 (м, 2H) 8,65 (с, 1H)
47	5-(4-ціанофеніл)-N-(3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		3-метоксианілін (CAS 536-90-3)	2	370	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,74 (с, 3H) 6,72 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,25 - 7,30 (м, 1H) 7,37 - 7,39 (м, 1H) 7,46 (с, 1H) 7,89 (с, 1H) 8,08 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,27 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,54 (с, 1H) 8,70 (с, 1H) 10,57 (шир. с, 1H)
48	N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		2-(3-хлорфеніл)етан-1-амін (CAS 13078-79-0)	2	402	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,85 - 2,90 (м, 2H) 3,52 - 3,58 (м, 2H) 7,30 - 7,19 (м, 3H) 7,33 (с, 1H) 7,75 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,22 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,30 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,00 (шир. с, 1H)

49	N-[2-(4-хлорфеніл)-етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		2-(4-хлорфеніл)етан-1-амін (CAS 156-41-2)	2	402	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,84 - 2,88 (м, 2H) 3,50 - 3,56 (м, 2H) 7,25 - 7,35 (м, 4H) 7,75 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,22 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,30 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,00 (шир. с, 1H)
50	5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		2-(3-метоксифеніл)етан-1-амін (CAS 2039-67-0)	2	398	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,77 - 2,89 (м, 2H) 3,45 - 3,58 (м, 2H) 3,69 (с, 3H) 6,68 - 6,88 (м, 3H) 7,12 - 7,26 (м, 1H) 7,77 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8,26 Гц, 2H) 8,22 (д, J = 8,26 Гц, 2H) 8,31 (с, 1H) 8,61 - 8,69 (м, 1H) 9,01 (шир. с., 1H)
51	N-(3-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		3-хлоранілін (CAS 108-42-9)	2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,19 - 7,22 (м, 1H) 7,39 - 7,44 (м, 1H) 7,72 (м, 1H) 7,88 (с, 1H) 7,96 (с, 1H) 8,08 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,26 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,54 (с, 1H) 8,71 (с, 1H) 10,74 (шир. с, 1H)
52	N-(4-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		4-хлоранілін (CAS 106-47-8)	2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,42 - 7,45 (м, 2H) 7,82 (м, 2H) 7,87 (с, 1H) 8,08 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,26 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,52 (с, 1H) 8,70 (с, 1H) 10,71 (шир. с, 1H)
53	5-(4-ціанофеніл)-N-(6-метилпіридазин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		6-метилпіридазин-3-амін (CAS 18591-82-7)	2	356	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,60 (с, 3H) 7,64 - 7,67 (м, 1H) 8,04 (с, 1H) 8,08 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,32 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,58 - 8,59 (м, 2H) 8,71 (с, 1H) 11,87 (шир. с, 1H)
54	5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		2-метилпіримідин-5-амін (CAS 39889-94-6)	2	356	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,59 (с, 3H) 7,90 (с, 1H) 8,08 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,26 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,56 - 8,57 (м, 2H) 8,72 (с, 1H) 9,06 (с, 1H) 10,91 (с, 1H)

55	N-[(3-хлор-феніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		(3-хлор-феніл)метан-амін (CAS 4152-90-3)	2	388	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 4,53 (д, J = 5,97 Гц, 2H) 7,23 - 7,45 (м, 4H) 7,85 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8,26 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 8,26 Гц, 2H) 8,41 (с, 1H) 8,67 (с, 1H) 9,46 - 9,59 (м, 1H)
56	N-[(4-хлор-феніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		(4-хлор-феніл)метан-амін (CAS 104-86-9)	2	388	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 4,51 (д, J = 6 Гц, 2H) 7,37 (уявн. с, 4H) 7,83 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,39 (с, 1H) 8,66 (с, 1H) 9,50 (шир. с, 1H)
57	5-(4-ціанофеніл)-N-[(3-метокси-феніл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		(3-метокси-феніл)метан-амін (CAS 5071-96-5)	2	384	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,71 (с, 3H) 4,50 (д, J = 6 Гц, 2H) 6,81 (д, J = 9 Гц, 1H) 6,91 (д, J = 7 Гц, 2H) 7,23 (т, J = 8 Гц, 1H) 7,85 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,24 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,40 (с, 1H) 8,66 (с, 1H) 9,45 (с, 1H)
58	5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		хлорид амонію (CAS 12125-02-9)	2	264	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,74 - 7,92 (м, 2H), 8,06 (д, J = 8,26 Гц, 2H), 8,23 (д, J = 8,26 Гц, 2H), 8,38 (шир. с., 2H), 8,65 (с, 1H)
59	5-(4-ціанофеніл)-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		метиламін (CAS 74-89-5)	2	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,83 (д, J = 4 Гц, 3H) 7,79 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,31 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,90 (шир. с, 1H)
60	N-бутил-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		бутан-1-амін (CAS 109-73-9)	2	320	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,88 (м, 3H) 1,29 - 1,39 (м, 2H) 1,48 - 1,55 (м, 2H) 3,32 - 3,41 (м, 2H) 7,79 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,34 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,87 (шир. с, 1H)
61	5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід		(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанамін (CAS 486414-83-9)	2	358	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 4,36 (д, J = 6 Гц, 2H) 3,57 (с, 3H) 7,01 (с, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,85 (с, 1H) 8,06 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,24 (д, J = 9 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,30 (шир. с, 1H)

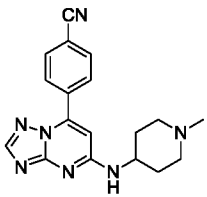
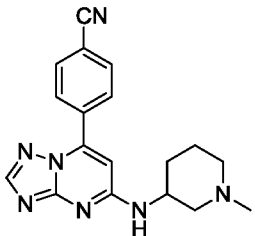
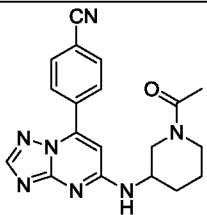
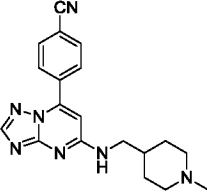
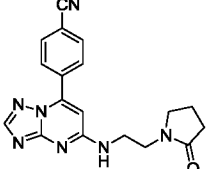
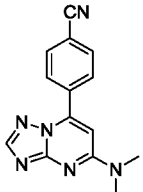
62	5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-карбоксамід		(1-метил-1H-піразол-4-іл)метанамін (CAS 400877-05-6)	2	358	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,76 (с, 3H) 4,34 (м, 2H) 7,37 (с, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,35 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,25 (шир. с, 1H)
63	трет-бутил 3-({[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]формамід}метил)-азетидин-1-карбоксилат		трет-бутил 3-(аміно-метил)-азетидин-1-карбоксилат (CAS 325775-44-8)	2	433	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,32 (с, 9H) 2,75 (шир. с, 1H) 3,48 - 3,52 (м, 2H) 3,58 - 3,65 (м, 2H) 3,84 - 3,92 (м, 2H) 7,77 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,35 (с, 1H) 8,66 (с, 1H) 9,03 (шир. с, 1H)
64	5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-карбоксамід		2-(морфолін-4-іл)етан-1-амін (CAS 2038-03-1)	2	377	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,47 - 2,48 (м, 2H) 3,25 - 3,35 (м, 6H) 3,50 - 3,56 (м, 2H) 4,78 - 4,82 (м, 2H) 7,78 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,22 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,34 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,86 - 8,90 (м, 1H)
65	5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-карбоксамід		2-(4-метил-піперазин-1-іл)етан-1-амін (CAS 934-98-5)	2	390	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,07 - 1,25 (м, 4H) 1,43 - 1,50 (м, 2H) 1,62 - 1,66 (м, 2H) 1,73 - 1,81 (м, 2H) 2,08 (с, 3H) 2,68 - 2,71 (м, 2H) 7,78 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,33 (с, 1H) 8,64 (с, 1H) 8,85 - 8,87 (м, 1H)
66	5-(4-ціанофеніл)-N-(пропан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-карбоксамід		пропан-2-амін (CAS 75-31-0)	2	306	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,19 (м, 6H) 4,06 - 4,18 (м, 1H) 7,79 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,36 (с, 1H) 8,64 (с, 1H) 8,64 - 8,68 (м, 1H)
67	5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропіл-метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-карбоксамід		Циклопропіл-метанамін (CAS 2516-47-4)	2	318	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,11 - 0,28 (м, 2H) 0,36 - 0,50 (м, 2H) 0,96 - 1,13 (м, 1H) 3,11 - 3,25 (м, 2H) 7,75 - 7,83 (м, 1H) 8,06 (д, J = 8,72 Гц, 2H) 8,18 - 8,29 (м, 2H) 8,31 - 8,42 (м, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,98 - 9,11 (м, 1H)

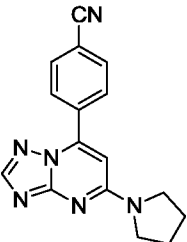
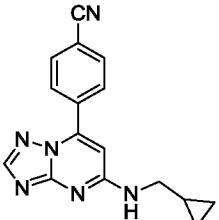
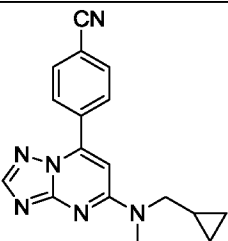
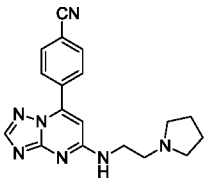
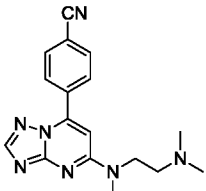
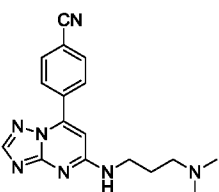
68	5-(4-ціанофеніл)- N-(оксетан-3-іл)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]піридин-7- карбоксамід		оксетан-3- амін (CAS 21635-88-1)	2	320	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.ч. 4,58 - 4,62 (м, 2H) 4,77 - 4,82 (м, 2H) 5,01 - 5,08 (м, 1H) 7,82 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,40 (с, 1H) 8,67 (с, 1H) 9,53 (д, J = 6 Гц, 1H)
69	5-(4-ціанофеніл)- N-(оксетан-3- ілметил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]піридин-7- карбоксамід		оксетан-3- ілметан-амін (CAS 6246- 05-5)	2	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.ч. 3,13 - 3,22 (м, 1H) 3,59 (м, 2H) 4,32 - 4,36 (м, 2H) 4,60 - 4,65 (м, 2H) 7,77 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,22 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,35 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 9,00 - 9,06 (м, 1H)
70	5-(4-ціанофеніл)- N-(1-метил- азетидин-3-іл)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]піридин-7- карбоксамід		1-метил- азетидин-3- амін (CAS 959957-92-7)	2	333	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,23 (с, 3H) 2,98 (т, J = 7 Гц, 2H) 3,57 (т, J = 7 Гц, 2H) 4,42 - 4,49 (м, 1H) 7,80 (с, 1H) 8,07 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,23 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,38 (с, 1H) 8,66 (с, 1H) 9,20 - 9,22 (м, 1H)
71	5-(4-ціанофеніл)- N-(2- гідроксиетил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]піридин-7- карбоксамід		2-аміно- етан-1-ол (CAS 141-43- 5)	2	308	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.ч. 3,33 - 3,40 (м, 2H) 3,50 - 3,56 (м, 2H) 4,79 (м, 1H) 7,82 (с, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,24 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,36 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,92 - 8,95 (м, 1H)

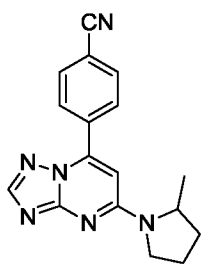
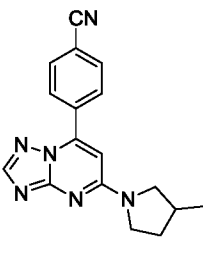
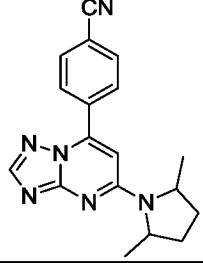
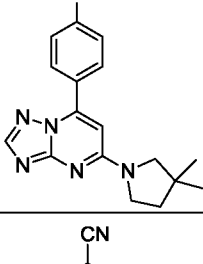
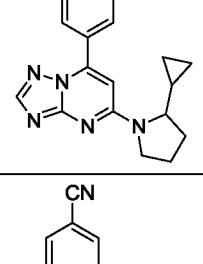
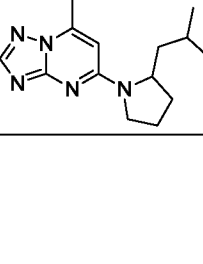
Наступні Приклади з 72 по 99 отримали згідно з описаною нижче методикою.

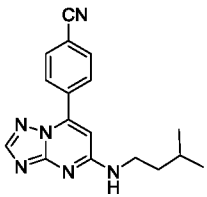
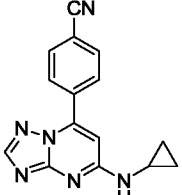
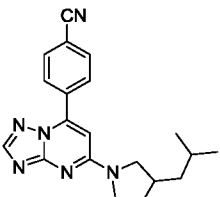
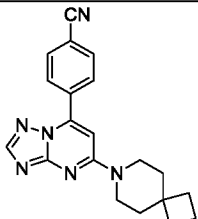
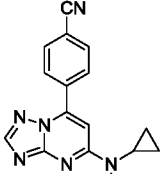
- 5 Амін (0,548 ммоль) додали до перемішуваної суспензії 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрилу (Проміжний продукт 9, 0,1 г, 0,274 ммоль) у EtOH (1 мл) у азоті. Реакцію нагрівали до 150 °С впродовж 30 хвил. Реакційну суміш концентрували, розвели водою (20 мл) та екстрагували DCM (3 х). Органічні фази об'єднали та концентрували. Неочищений продукт помістили на картридж катіонного обміну, який промили MeOH, потім продукт елюювали 2M метанольним аміаком. У результаті концентрації in vacuo та наступного очищення
- 10 хроматографією на основному силікагелі (елюючи 0-10 % MeOH у EtOAc) отримали титульну сполуку.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний амін	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
72	4-{5-[[2-(диметиламіно)-етил]аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		N,N-диметилетан-1,2-діамін (CAS 108-00-9)	308	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,21 (с, 6H) 2,43 - 2,50 (м, 2H) 3,45 - 3,55 (м, 2H) 6,76 (с, 1H) 7,83 - 7,92 (м, 1H) 8,03 - 8,10 (м, 2H) 8,11 - 8,19 (м, 3H)
73	4-{5-[3-(диметиламіно)-піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		N,N-диметилпіролідин-3-амін (CAS 69478-75-7)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,74 - 1,98 (м, 1H) 2,23 (с, 6H) 2,49 - 2,55 (м, 2H) 2,75 - 2,90 (м, 1H) 3,45 - 3,62 (м, 1H) 3,77 - 3,95 (м, 2H) 6,78 - 6,93 (м, 1H) 8,04 - 8,12 (м, 2H) 8,21 (с, 1H) 8,24 - 8,32 (м, 2H)
74	1-[7-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл]-N-метилпіролідин-2-карбоксамід		N-метилпіролідин-2-карбоксамід (CAS 137693-34-6)	348	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,91 - 2,08 (м, 4H) 2,57 - 2,63 (м, 3H) 3,56 - 3,71 (м, 1H) 3,74 - 3,87 (м, 1H) 4,58 - 4,66 (м, 1H) 6,91 (шир, с, 1H) 7,86 - 7,98 (м, 1H) 8,05 - 8,14 (м, 2H) 8,20 - 8,31 (м, 3H)
75	4-{5-[(2S)-2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		(2S)-2-(піролідин-1-ілметил)-піролідин (CAS 51207-66-0)	374	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,60 - 1,75 (м, 4H) 1,91 - 2,15 (м, 4H) 2,53 - 2,69 (м, 6H) 3,45 - 3,73 (м, 2H) 4,27 - 4,55 (м, 1H) 6,74 - 6,91 (м, 1H) 8,06 - 8,12 (м, 2H) 8,17 - 8,30 (м, 3H)
76	4-{5-[3-(піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		3-(піролідин-1-іл)-піперидин (CAS 144243-28-7)	374	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,41 - 1,60 (м, 2H) 1,62 - 1,72 (м, 4H) 1,74 - 1,82 (м, 1H) 1,92 - 2,05 (м, 1H) 2,13 - 2,23 (м, 1H) 2,56 - 2,70 (м, 4H) 3,12 - 3,26 (м, 2H) 4,16 - 4,60 (м, 2H) 7,17 (с, 1H) 8,03 - 8,13 (м, 2H) 8,18 - 8,29 (м, 3H)

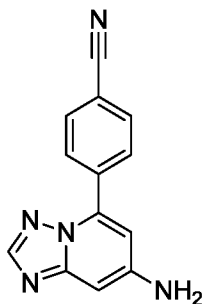
77	4-{5-[(1-метил-піперидин-4-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		1-метил-піперидин-4-амін (CAS 41838-46-4)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,44 - 1,59 (м, 2H) 1,94 (д, J = 11 Гц, 2H) 1,99 - 2,13 (м, 2H) 2,19 (с, 3H) 2,70 - 2,81 (м, 2H) 3,81 - 3,96 (м, 1H) 6,62 (с, 1H) 7,86 - 7,96 (м, 1H) 8,01 - 8,20 (м, 5H)
78	4-{5-[(1-метил-піперидин-3-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		1-метил-піперидин-3-амін (CAS 42389-57-1)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,30 - 1,45 (м, 1H) 1,50 - 1,64 (м, 1H) 1,68 - 1,86 (м, 2H) 1,94 - 2,15 (м, 2H) 2,19 (с, 3H) 2,40 - 2,50 (м, 1H) 2,71 - 2,84 (м, 1H) 4,06 - 4,20 (м, 1H) 6,73 (с, 1H) 7,84 - 7,93 (м, 1H) 8,03 - 8,19 (м, 5H)
79	4-{5-[(1-ацетил-піперидин-3-іл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		1-(3-аміно-піперидин-1-іл)етан-1-он (CAS 1018680-22-2)	362	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,41 - 1,86 (м, 3H) 1,92 - 2,09 (м, 4H) 2,83 - 3,00 (м, 1H) 3,56 - 3,89 (м, 2H) 3,94 - 4,23 (м, 2H) 6,63 - 6,80 (м, 1H) 7,87 - 8,25 (м, 6H)
80	4-(5-{[(1-метил-піперидин-4-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		(1-метил-піперидин-4-іл)метанамін (CAS 7149-42-0)	348	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,12 - 1,35 (м, 3H) 1,50 - 1,91 (м, 5H) 2,15 (с, 3H) 2,69 - 2,83 (м, 3H) 6,66 (с, 1H) 7,95 - 8,20 (м, 6H)
81	4-(5-{[2-(2-окспіролідін-1-іл)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		1-(2-аміноетил)-піролідін-2-он (CAS 24935-08-8)	348	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,84 - 1,99 (м, 2H) 2,12 - 2,25 (м, 2H) 3,39 - 3,50 (м, 4H) 3,52 - 3,64 (м, 2H) 6,64 (шир. с, 1H) 7,95 - 8,25 (м, 6H)
82	4-[5-(диметиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		диметиламін (CAS 124-40-3)	265	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,31 (с, 6H) 7,00 (с, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 2H) 8,18 - 8,31 (м, 3H)

83	4-[5-(піролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		піролідин (CAS 123-75-1)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,89 - 2,11 (м, 4H) 3,54 - 3,68 (м, 4H) 6,82 (с, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 2H) 8,20 (с, 1H) 8,23 - 8,31 (м, 2H)
84	4-{5-[(циклопропілметил)-аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		циклопропілметанамін (CAS 2516-47-4)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,23 - 0,32 (м, 2H) 0,46 - 0,55 (м, 2H) 1,04 - 1,17 (м, 1H) 3,22 - 3,31 (м, 2H) 6,67 (с, 1H) 8,00 - 8,19 (м, 6H)
85	4-{5-[(циклопропілметил)(метил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		(циклопропілметил)-(метил)амін (CAS 18977-45-2)	305	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,29 - 0,39 (м, 2H) 0,44 - 0,54 (м, 2H) 1,04 - 1,21 (м, 1H) 3,25 (с, 3H) 3,54 - 3,64 (м, 2H) 7,01 (шир. с, 1H) 8,03 - 8,11 (м, 2H) 8,17 - 8,30 (м, 3H)
86	4-(5-{[2-(піролідин-1-іл)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		2-(піролідин-1-іл)етан-1-амін (CAS 7154-73-6)	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,66 - 1,79 (м, 4H) 2,55 - 2,62 (м, 4H) 2,67 - 2,77 (м, 2H) 3,51 - 3,64 (м, 2H) 6,74 (с, 1H) 7,90 - 8,20 (м, 6H)
87	4-(5-{[2-(диметиламіно)етил](метил)аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		[2-(диметиламіно)етил](метил)амін (CAS 4543-96-8)	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,23 (с, 6H) 2,51 - 2,56 (прихов., 2H) 3,21 (с, 3H) 3,76 - 3,85 (м, 2H) 6,91 - 7,06 (м, 1H) 8,03 - 8,14 (м, 2H) 8,15 - 8,33 (м, 3H)
88	4-(5-{[3-(диметиламіно)пропіл]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		(3-амінопропіл)диметиламін (CAS 109-55-7)	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,69 - 1,81 (м, 2H) 2,20 (с, 6H) 2,32 - 2,41 (м, 2H) 3,38 - 3,48 (м, 2H) 6,64 (с, 1H) 7,95 - 8,23 (м, 6H)

89	4-[5-(2-метилпіролідін-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		2-метил-піролідін (CAS 765-38-8)	305	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,15 - 1,33 (м, 3H) 1,68 - 1,81 (м, 1H) 1,95 - 2,17 (м, 3H) 3,47 - 3,57 (м, 1H) 3,66 - 3,76 (м, 1H) 4,33 - 4,46 (м, 1H) 6,80 (шир. с, 1H) 8,05 - 8,12 (м, 2H) 8,19 (с, 1H) 8,23 - 8,31 (м, 2H)
90	4-[5-(3-метилпіролідін-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		3-метил-піролідін (CAS 34375-89-8)	305	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,06 - 1,14 (м, 3H) 1,55 - 1,74 (м, 1H) 2,07 - 2,22 (м, 1H) 2,30 - 2,46 (м, 1H) 3,07 - 3,20 (м, 1H) 3,48 - 3,62 (м, 1H) 3,70 - 3,88 (м, 2H) 6,81 (с, 1H) 8,04 - 8,12 (м, 2H) 8,20 (с, 1H) 8,24 - 8,32 (м, 2H)
91	4-[5-(2,5-диметил-піролідін-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		2,5-диметил-піролідін (CAS 3378-71-0)	319	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,28 - 1,41 (м, 6H) 1,72 - 1,86 (м, 2H) 2,04 - 2,19 (м, 2H) 4,24 - 4,37 (м, 2H) 6,77 (с, 1H) 8,03 - 8,11 (м, 2H) 8,18 (с, 1H) 8,22 - 8,28 (м, 2H)
92	4-[5-(3,3-диметил-піролідін-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		3,3-диметил-піролідін (CAS 3437-30-7)	319	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,13 (с, 6H) 1,75 - 1,90 (м, 2H) 3,40 (с, 2H) 3,65 - 3,74 (м, 2H) 6,80 (с, 1H) 8,04 - 8,13 (м, 2H) 8,20 (с, 1H) 8,24 - 8,33 (м, 2H)
93	4-[5-(2-циклопропіл-піролідін-1-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		2-циклопропіл-піролідін (CAS 383127-81-2)	331	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,17 - 0,90 (м, 4H) 0,99 - 1,17 (м, 1H) 1,76 - 2,24 (м, 4H) 3,44 - 3,80 (м, 2H) 4,03 - 4,21 (м, 1H) 6,74 - 7,01 (м, 1H) 8,05 - 8,13 (м, 2H) 8,17 - 8,29 (м, 3H)
94	4-[5-[2-(2-метилпропіл)-піролідін-1-іл]-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		2-(2-метилпропіл)піролідін (CAS 124602-03-5)	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,87 - 1,08 (м, 6H) 1,18 - 1,51 (м, 1H) 1,61 - 2,15 (м, 6H) 3,44 - 3,73 (м, 2H) 4,15 - 4,47 (м, 1H) 6,52 - 6,82 (м, 1H) 8,03 - 8,13 (м, 2H) 8,15 - 8,30 (м, 3H)

95	4-{5-[(3-метилбутил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		3-метилбутан-1-амін (CAS 107-85-7)	307	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,86 - 0,99 (м, 6H) 1,44 - 1,56 (м, 2H) 1,62 - 1,78 (м, 1H) 3,37 - 3,49 (м, 2H) 6,62 (с, 1H) 7,93 (с, 1H) 8,02 - 8,20 (м, 5H)
96	4-[5-(циклопропіл-аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл]бензонітрил		циклопропанамін (CAS 765-30-0)	277	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,47 - 0,61 (м, 2H) 0,77 - 0,87 (м, 2H) 2,77 - 2,94 (м, 1H) 6,56 (с, 1H) 8,02 - 8,25 (м, 6H)
97	4-{5-[3-(2-метилпропіл)-піролідин-1-іл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		3-(2-метилпропіл)піролідин (CAS 959238-03-0)	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,87 - 0,99 (м, 6H) 1,28 - 1,39 (м, 2H) 1,52 - 1,74 (м, 2H) 2,07 - 2,23 (м, 1H) 2,26 - 2,45 (м, 1H) 3,03 - 3,16 (м, 1H) 3,42 - 3,58 (м, 1H) 3,69 - 3,91 (м, 2H) 6,77 - 6,87 (м, 1H) 8,04 - 8,11 (м, 2H) 8,19 (с, 1H) 8,22 - 8,31 (м, 2H)
98	4-(5-{7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрил		7-азаспіро[3.5]нонан (CAS 766-34-7)	345	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,57 - 1,66 (м, 4H) 1,76 - 1,85 (м, 4H) 1,85 - 1,97 (м, 2H) 3,66 - 3,80 (м, 4H) 7,17 (с, 1H) 8,03 - 8,11 (м, 2H) 8,17 - 8,29 (м, 3H)
99	4-{5-[циклопропіл-(метил)-аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил		N-метил-циклопропанамін (CAS 5163-20-2)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,76 - 0,89 (м, 2H) 0,97 - 1,06 (м, 2H) 2,87 - 2,98 (м, 1H) 3,19 (с, 3H) 7,17 (с, 1H) 8,02 - 8,15 (м, 2H) 8,18 - 8,32 (м, 3H)

Приклад 100: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



- 5 Суспензію 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Приклад 41, 0,40 г, 1,514 ммоль) та ТЕА (0,422 мл, 3,03 ммоль) у сухому THF (10 мл) обробили DPPA (0,391 мл, 1,817 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у азоті впродовж 4 днів. Додали воду (0,082 мл, 4,54 ммоль) та реакційну суміш нагрівали у запаяній трубці при 80 °C впродовж 2 год. та потім при 100 °C впродовж 12 год. Реакційну суміш розвели сольовим розчином та тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні речовини промили водою, висушили (фазовий сепаратор) та випарювали досуха. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою
- 10

препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 6,23 (с, 2H) 6,59 - 6,65 (м, 1H) 6,77 - 6,83 (м, 1H) 7,98 - 8,06 (м, 2H) 8,07 - 8,15 (м, 3H)

5 MS ES⁺: 236

Наступні Приклади з 101 по 145 були виконані згідно з однією з описаних нижче методик.

Методика 1:

10 Первинний амін (2,65 ммоль) та ТЕА (0,369 мл, 2,65 ммоль) додали до перемішуваної суспензії арил галогеніду (0,530 ммоль) у NMP (2 мл) у азоті. Реакцію нагрівали до 180 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш розвели водою, екстрагували у DCM, розділили та висушили, використовуючи фазовий сепаратор, та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очистили флеш-хроматографією (0-40 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

Методика 2:

15 Суспензію $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,01 г, 9,82 мкмоль), Cs_2CO_3 (0,128 г, 0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,010 г, 0,020 ммоль), арил галогеніду (0,196 ммоль) та аміну (0,393 ммоль) у діоксані (1 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 110 °С впродовж 1 год. та потім нагрівали із зворотним холодильником впродовж 16 год. Реакцію вилили у воду та екстрагували DCM. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

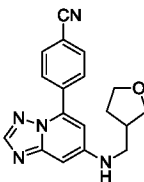
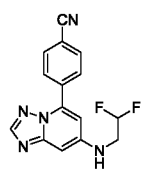
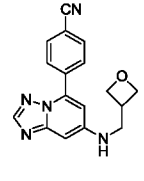
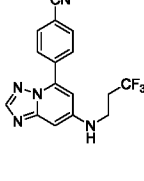
Методика 3:

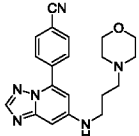
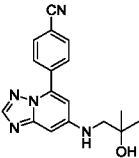
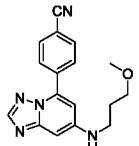
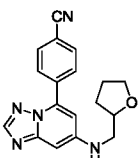
25 Суспензію арил галогеніду (0,294 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,005 г, 0,024 ммоль), [1,1'-бінафтален]-2-ілди-трет-бутилфосфіну (0,011 г, 0,029 ммоль), Cs_2CO_3 (0,192 г, 0,589 ммоль) та спирту (0,441 ммоль) у толуолі (1,5 мл) дегазували та двічі заповнили N_2 . Реакцію нагрівали до 80 °С впродовж 4 год. Реакційну суміш вилили у воду та екстрагували DCM. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі). Отриманий залишок далі
30 очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

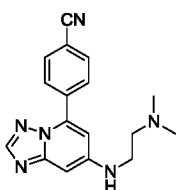
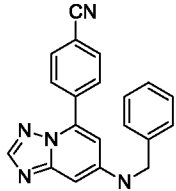
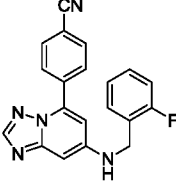
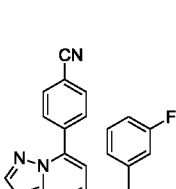
Методика 4:

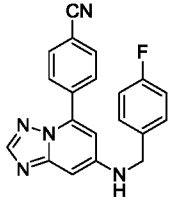
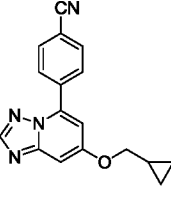
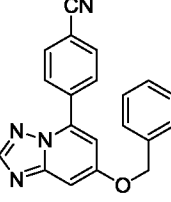
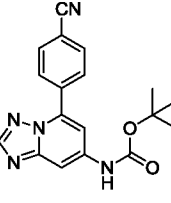
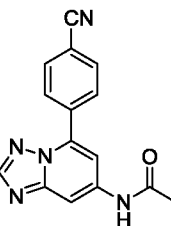
У мікрохвильову ампулу поміщали арил галогенід (0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,009 г, 0,020 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 г, 0,039 ммоль), Cs_2CO_3 (0,384 г, 1,178 ммоль) та карбоксамід (0,471 ммоль). Ампулу запаяли та потім дегазували та заповнили тричі N_2 . Додали діоксан (2 мл) та реакцію нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 30 хвил. Реакцію розвели EtOAc та двічі промили водою. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2). Отриманий залишок далі очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі).

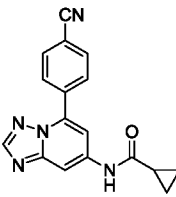
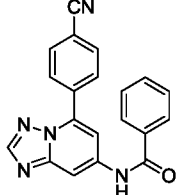
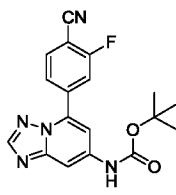
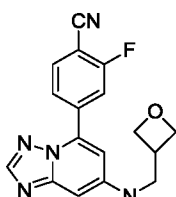
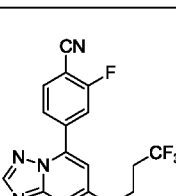
Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний арил галогенід	Вихідний амін/спирт або амід	Метод	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
101	4-{7-[(циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	Циклопропілметанамін (CAS 2516-47-4)	1	290	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 0,26 (с, 2H) 0,49 - 0,56 (м, 2H) 1,04 - 1,15 (м, 1H) 2,96 - 3,07 (м, 2H) 6,48 - 6,58 (м, 1H) 6,78 - 6,90 (м, 2H) 7,99 - 8,06 (м, 2H) 8,07 - 8,14 (м, 3H)
102	4-{7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	2-метоксиетан-1-амін (CAS 109-85-3)	2	294	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 3,37 - 3,52 (м, 5H) 3,65 - 3,75 (м, 2H) 4,92 (с, 1H) 6,58 - 6,78 (м, 2H) 7,80 - 7,90 (м, 2H) 8,02 - 8,09 (м, 2H) 8,12 (с, 1H)
103	4-{7-(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	етанамін (CAS 75-04-7)	2	264	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ м.ч. 1,31 - 1,39 (м, 3H) 3,34 - 3,41 (м, 2H) 5,12 - 5,21 (м, 1H) 6,69 - 6,74 (м, 1H) 6,93 - 6,98 (м, 1H) 7,80 - 7,88 (м, 2H) 7,89 - 7,97 (м, 2H) 8,33 (с, 1H)
104	4-{7-[(оксан-4-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	оксан-4-ілметанамін (CAS 130290-79-8)	2	334	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 1,17 - 1,38 (м, 2H) 1,65 - 1,75 (м, 2H) 1,81 - 1,95 (м, 1H) 3,03 - 3,10 (м, 2H) 3,26 - 3,31 (м, 2H) 3,82 - 3,95 (м, 2H) 6,54 - 6,62 (м, 1H) 6,78 - 6,89 (м, 2H) 7,99 - 8,06 (м, 2H) 8,08 - 8,15 (м, 3H)

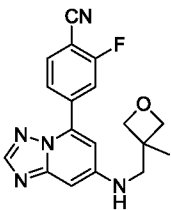
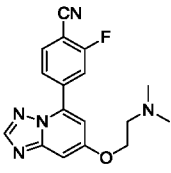
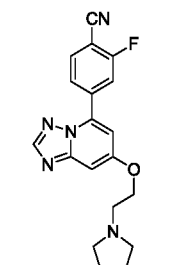
105	4-{7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	оксолан-3-ілметанамін (CAS 165253-31-6)	2	320	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,57 - 1,70 (м, 1H) 1,97 - 2,07 (м, 1H) 2,53 - 2,59 (м, 1H) 3,05 - 3,21 (м, 2H) 3,43 - 3,54 (м, 1H) 3,61 - 3,70 (м, 1H) 3,73 - 3,85 (м, 2H) 6,57 - 6,62 (м, 1H) 6,80 - 6,90 (м, 2H) 7,99 - 8,07 (м, 2H) 8,09 - 8,17 (м, 3H)
106	4-{7-[(2,2-дифторетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	2,2-дифторетан-1-амін (CAS 430-67-1)	2	300	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,65 - 3,79 (м, 2H) 6,06 - 6,37 (м, 1H) 6,78 - 6,85 (м, 1H) 6,91 - 6,97 (м, 1H) 6,99 - 7,08 (м, 1H) 8,01 - 8,06 (м, 2H) 8,10 - 8,15 (м, 2H) 8,17 (с, 1H)
107	4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	оксетан-3-ілметанамін (CAS 6246-05-5)	2	306	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,22 - 3,29 (м, 1H) 3,44 - 3,50 (м, 2H) 4,31 - 4,39 (м, 2H) 4,66 - 4,76 (м, 2H) 6,59 - 6,64 (м, 1H) 6,79 - 6,81 (м, 1H) 6,85 - 6,90 (м, 1H) 8,00 - 8,07 (м, 2H) 8,08 - 8,18 (м, 3H)
108	4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	3,3,3-трифторпропан-1-амін (CAS 460-39-9)	2	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,55 - 2,69 (м, 2H) 3,42 - 3,52 (м, 2H) 6,61 - 6,68 (м, 1H) 6,82 - 6,86 (м, 1H) 6,87 - 6,95 (м, 1H) 7,99 - 8,07 (м, 2H) 8,08 - 8,14 (м, 2H) 8,16 (с, 1H)

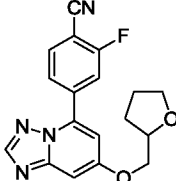
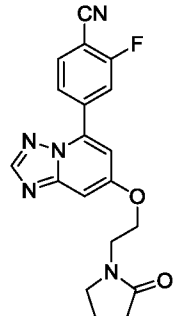
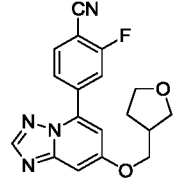
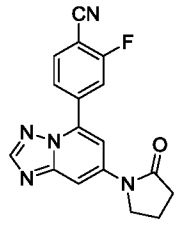
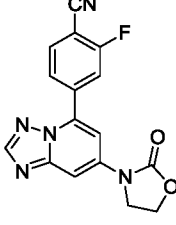
109	4-{7-[(3-(морфолін-4-іл)пропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	3-(морфолін-4-іл)пропан-1-амін (CAS 123-00-2)	2	363	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 1,87 - 2,16 (м, 2H) 2,77 (шир. с, 6H) 3,38 (шир. с, 2H) 3,87 (шир. с, 4H) 6,04 - 6,40 (м, 1H) 6,56 (с, 2H) 7,81 (д, J = 8,34 Гц, 2H) 7,98 - 8,09 (м, 3H)
110	4-{7-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	1-амін-2-метилпропан-2-ол (CAS 2854-16-2)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,26 - 1,38 (м, 6H) 3,21 - 3,25 (м, 2H) 6,61 - 6,68 (м, 1H) 6,91 - 6,95 (м, 1H) 7,87 - 7,97 (м, 2H) 8,08 - 8,14 (м, 3H)
111	4-{7-[(3-метоксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	3-метоксипропан-1-амін (CAS 5332-73-0)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,88 - 2,04 (м, 2H) 3,38 (с, 3H) 3,51 - 3,59 (м, 2H) 3,3 (прихов., 2H) 6,53 - 6,58 (м, 1H) 6,76 - 6,84 (м, 1H) 7,86 - 7,96 (м, 2H) 8,05 - 8,16 (м, 3H)
112	4-{7-[(оксолан-2-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	оксолан-2-ілметанамін (CAS 4795-29-3)	2	320	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 1,62 - 1,78 (м, 1H) 1,92 - 2,01 (м, 2H) 2,08 - 2,20 (м, 1H) 3,17 - 3,27 (м, 1H) 3,36 - 3,49 (м, 1H) 3,76 - 3,86 (м, 1H) 3,88 - 3,98 (м, 1H) 4,14 - 4,26 (м, 1H) 4,97 - 5,11 (м, 1H) 6,64 - 6,71 (м, 1H) 6,74 - 6,80 (м, 1H) 7,81 - 7,91 (м, 2H) 8,00 - 8,09 (м, 2H) 8,16 (с, 1H)

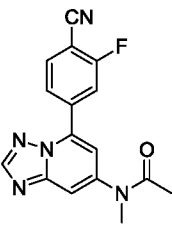
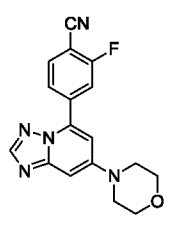
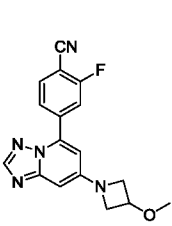
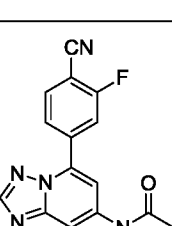
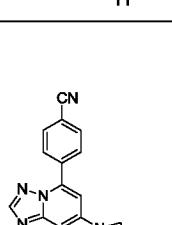
113	4-(7-[[2-(диметил-аміно)етил]аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	(2-аміноетил)-диметиламін (CAS 108-00-9)	2	307	¹ H ЯМР(400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 2,55 (шир. с, 5H) 2,97 (шир. с, 2H) 3,41 (шир. с, 2H) 5,75 - 6,25 (шир. с, 1H) 5,96 - 6,28 (м, 1H) 6,61 (шир. с, 1H) 6,74 (с, 1H) 7,85 (д, J = 8,59 Гц, 2H) 8,03 - 8,17 (м, 3H)
114	4-[7-(бензиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	бензиламін (CAS 100-46-9)	2	326	¹ H ЯМР (300 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 4,49 (с, 2H) 6,66 (с, 1H) 6,83 (с, 1H) 7,27 - 7,47 (м, 6H) 7,79 - 7,88 (м, 2H) 7,94 - 8,02 (м, 2H) 8,16 (с, 1H)
115	4-(7-[[2-(2-фторфеніл)-метил]аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	(2-фторфеніл)-метанамін (CAS 88-99-6)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 4,44 - 4,64 (м, 2H) 4,84 - 5,01 (м, 1H) 6,53 - 6,65 (м, 1H) 6,67 - 6,76 (м, 1H) 7,11 - 7,27 (м, 2H) 7,31 - 7,50 (м, 2H) 7,75 - 7,91 (м, 2H) 7,99 - 8,17 (м, 3H)
116	4-(7-[[3-(3-фторфеніл)-метил]аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	(3-фторфеніл)-метанамін (CAS 100-82-3)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 4,49 - 4,57 (м, 2H) 5,64 - 5,86 (м, 1H) 6,71 (с, 1H) 6,83 - 6,92 (м, 1H) 6,99 - 7,06 (м, 1H) 7,08 - 7,14 (м, 1H) 7,17 - 7,23 (м, 1H) 7,33 - 7,41 (м, 1H) 7,79 - 7,86 (м, 2H) 7,94 - 7,99 (м, 2H) 8,21 (с, 1H)

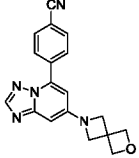
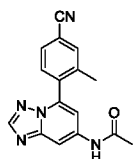
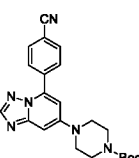
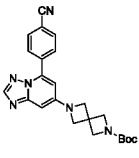
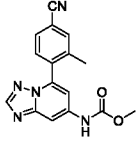
117	4-(7-[(4-фторфеніл)-метил]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	(4-фторфеніл)-метанамін (CAS 140-75-0)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 4,40 - 4,50 (м, 2H) 4,75 - 4,89 (м, 1H) 6,52 - 6,65 (м, 2H) 7,02 - 7,13 (м, 2H) 7,33 - 7,43 (м, 2H) 7,75 - 7,86 (м, 2H) 7,95 - 8,08 (м, 3H)
118	4-[7-(циклопропіл-метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	Циклопропіл-метанол (CAS 2516-33-8)	3	291	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 0,38 - 0,51 (м, 2H) 0,67 - 0,80 (м, 2H) 1,32 - 1,44 (м, 1H) 3,96 - 4,08 (м, 2H) 6,90 - 7,00 (м, 1H) 7,04 - 7,16 (м, 1H) 7,82 - 7,92 (м, 2H) 8,06 - 8,17 (м, 2H) 8,26 (с, 1H)
119	4-[7-(бензилокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	фенілметанол (CAS 100-51-6)	3	291	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 0,38 - 0,51 (м, 2H) 0,67 - 0,80 (м, 2H) 1,32 - 1,44 (м, 1H) 3,96 - 4,08 (м, 2H) 6,90 - 7,00 (м, 1H) 7,04 - 7,16 (м, 1H) 7,82 - 7,92 (м, 2H) 8,06 - 8,17 (м, 2H) 8,26 (с, 1H)
120	трет-бутил N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	трет-бутил карбамат (CAS 4248-19-5)	4	280 (M-Bu)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,53 (с, 9H) 7,41 - 7,53 (м, 1H) 7,88 - 8,00 (м, 1H) 8,02 - 8,17 (м, 4H) 8,39 (с, 1H) 10,08 (с, 1H)
121	N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)ацетамід		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	ацетамід (CAS 30-35-5)	4	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,16 (с, 3H) 7,44 (с, 1H) 8,02 - 8,27 (м, 5H) 8,43 (с, 1H) 10,57 (с, 1H)

122	N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	Циклопропіл-карбоксамід (CAS 6228-73-5)	4	304	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,81 - 0,98 (м, 4H) 1,78 - 1,94 (м, 1H) 7,49 (с, 1H) 8,03 - 8,12 (м, 2H) 8,14 - 8,25 (м, 3H) 8,42 (с, 1H) 10,84 (с, 1H)
123	N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензамід		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	бензамід (CAS 55-21-0)	4	340	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,56 - 7,69 (м, 3H) 7,82 (с, 1H) 7,99 - 8,05 (м, 2H) 8,07 - 8,15 (м, 2H) 8,18 - 8,26 (м, 2H) 8,42 - 8,51 (м, 2H) 10,80 (с, 1H)
124	трет-бутил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	трет-бутил карбамат (CAS 4248-19-5)	4	354	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 1,49 (с, 9H) 7,02 (шир. с, 1H) 7,52 - 7,63 (м, 2H) 7,70 - 7,76 (м, 1H) 7,78 - 7,85 (м, 1H) 7,86 - 7,93 (м, 1H) 8,22 (с, 1H)
125	2-фтор-4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	оксетан-3-ілметанамін (CAS 6246-05-5)	2	324	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,21 - 3,30 (м, 1H) 3,43 - 3,54 (м, 2H) 4,30 - 4,40 (м, 2H) 4,64 - 4,74 (м, 2H) 6,65 (с, 1H) 6,81 - 6,94 (м, 2H) 7,91 - 8,00 (м, 1H) 8,08 - 8,21 (м, 3H)
126	2-фтор-4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	3,3,3-трифторпропан-1-амін (CAS 460-39-9)	2	350	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 2,52 - 2,67 (м, 2H) 3,47 - 3,59 (м, 2H) 6,58 (с, 1H) 6,85 (с, 1H) 7,85 - 7,97 (м, 2H) 8,00 - 8,08 (м, 1H) 8,14 (с, 1H)

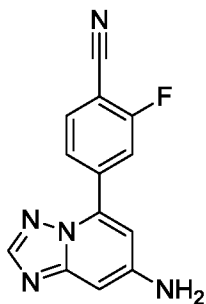
127	2-фтор-4-(7- {[(3-метил- оксетан-3- іл)метил]амі- но}-[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл)бензонітрил		4-(7-хлор- [1,2,4]три- азоло-[1,5- а]піридин-5- іл)бензо- нітрил (Проміжний продукт 10)	3-метил- оксетан-3- іл)метанамін (CAS 153209- 97-3)	2	338	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,37 (с, 3H) 3,39 (д, J = 6 Гц, 2H) 4,29 (д, J = 6 Гц, 2H) 4,45 (д, J = 6 Гц, 2H) 6,70 (д, J = 2 Гц, 1H) 6,80 (м, 1H) 7,00 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,89 - 8,02 (м, 1H) 8,06 - 8,22 (м, 3H)
128	2-фтор-4-(7- {[(3-феніл- оксетан-3- іл)метил]амі- но}-[1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл)бензонітрил		4-(7-хлор- [1,2,4]три- азоло-[1,5- а]піридин-5- іл)бензо- нітрил (Проміжний продукт 10)	(3-феніл- оксетан-3- іл)метанамін (CAS 497239- 45-9)	2	400	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,78 (д, J = 6 Гц, 2H) 4,71 - 4,87 (м, 4H) 6,55 (д, J = 2 Гц, 1H) 6,75 - 6,84 (м, 1H) 6,88 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,15 - 7,39 (м, 5H) 7,84 - 7,95 (м, 1H) 8,01 - 8,15 (м, 3H)
129	4-(7-[2- (диметил- аміно)-етокси]- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл)-2- фторбензо- нітрил		4-(7-хлор- [1,2,4]три- азоло-[1,5- а]піридин-5- іл)бензо- нітрил (Проміжний продукт 10)	2-(диметил- аміно)етанол (CAS 108-01- 0)	3	326	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,14 - 2,31 (м, 6H) 2,62 - 2,77 (м, 2H) 4,21 - 4,36 (м, 2H) 7,21 - 7,36 (м, 1H) 7,38 - 7,49 (м, 1H) 8,05 - 8,18 (м, 2H) 8,21 - 8,34 (м, 1H) 8,36 - 8,49 (м, 1H)
130	2-фтор-4-(7-[2- (піролідин-1- іл)етокси]- [1,2,4]три- азоло[1,5- а]піридин-5- іл)бензонітрил		4-(7-хлор- [1,2,4]три- азоло-[1,5- а]піридин-5- іл)бензо- нітрил (Проміжний продукт 10)	2-(піролідин- 1-іл)етан-1-ол (CAS 2955-88- 6)	3	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,58 - 1,79 (м, 4H) 2,53 - 2,60 (м, 4H) 2,81 - 2,95 (м, 2H) 4,23 - 4,35 (м, 2H) 7,29 (с, 1H) 7,39 (с, 1H) 8,08 - 8,17 (м, 2H) 8,21-8,29 (м, 1H) 8,41 (с, 1H)

131	2-фтор-4-[7-(оксолан-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	оксолан-2-ілметанол (CAS 97-99-4)	3	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,63 - 2,17 (м, 4H) 3,65 - 3,89 (м, 2H) 4,07 - 4,34 (м, 3H) 7,23 - 7,34 (м, 1H) 7,36 - 7,45 (м, 1H) 8,08 - 8,19 (м, 2H) 8,23 - 8,31 (м, 1H) 8,38 - 8,48 (м, 1H)
132	2-фтор-4-{7-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	1-(2-гідроксиетил)-піролідин-2-он (CAS 3445-11-2)	3	366	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,86 - 2,02 (м, 2H) 2,17 - 2,30 (м, 2H) 3,45 - 3,56 (м, 2H) 3,59 - 3,69 (м, 2H) 4,26 - 4,38 (м, 2H) 7,25 - 7,34 (м, 1H) 7,40 - 7,47 (м, 1H) 8,09 - 8,19 (м, 2H) 8,23 - 8,33 (м, 1H) 8,42 (с, 1H)
133	2-фтор-4-[7-(оксолан-3-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	оксолан-3-ілметанол (CAS 15833-61-1)	3	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,60 - 1,82 (м, 1H) 1,97 - 2,16 (м, 1H) 2,66 - 2,82 (м, 1H) 3,52 - 3,90 (м, 4H) 4,05 - 4,25 (м, 2H) 7,28 (с, 1H) 7,41 (с, 1H) 8,07 - 8,18 (м, 2H) 8,25 (м, 1H) 8,36 - 8,47 (м, 1H)
134	2-фтор-4-[7-(2-оксопіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	піролідин-2-он (CAS 616-45-5)	4	322	¹ H ЯМР (400 МГц DCM-d ₂) δ м.ч. 2,05 - 2,24 (м, 2H) 2,63 (т, J = 8 Гц, 2H) 4,03 (т, J = 7 Гц, 2H) 8,00 - 8,11 (м, 3H) 8,14 - 8,31 (м, 2H) 8,52 (с, 1H)
135	2-фтор-4-[7-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	1,3-оксазолідин-2-он (CAS 497-25-6)	4	324	¹ H ЯМР (400 МГц ДМСО-d ₆) δ м.ч. 4,20 - 4,31 (м, 2H) 4,50 - 4,62 (м, 2H) 7,89 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,99 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,04 - 8,07 (м, 1H) 8,14 - 8,28 (м, 2H) 8,52 (с, 1H)

136	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-N-метил-ацетамід		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	N-метил-ацетамід (CAS 76-16-3)	4	310	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 2,19 (с, 3H) 3,44 (с, 3H) 7,43 (с, 1H) 7,74 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,83 - 7,90 (м, 2H) 7,97 - 8,00 (м, 1H) 8,45 (с, 1H)
137	2-фтор-4-[7-(морфолін-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	морфолін (CAS 110-91-8)	2	324	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,37 - 3,50 (м, 4H) 3,69 - 3,88 (м, 4H) 7,06 (с, 1H) 7,38 (с, 1H) 8,08 - 8,37 (м, 4H)
138	2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	3-метокси-азетидин (CAS 110925-17-2)	2	324	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,25 - 3,30 (м, 3H) 3,81 - 3,93 (м, 2H) 4,19 - 4,31 (м, 2H) 4,34 - 4,43 (м, 1H) 6,51 - 6,59 (м, 1H) 6,79 - 6,86 (м, 1H) 8,03 - 8,30 (м, 4H)
139	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 10)	ацетамід (CAS 30-35-5)	4	296	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,16 (с, 3H) 7,41 - 7,52 (м, 1H) 7,92 - 8,04 (м, 1H) 8,11 - 8,28 (м, 3H) 8,46 (с, 1H) 10,59 (с, 1H)
140	4-[7-(3-метоксиазетидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	3-метокси-азетидин (CAS 110925-17-2)	2	306	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,28 (с, 3H) 3,82 - 3,94 (м, 2H) 4,21 - 4,31 (м, 2H) 4,33 - 4,45 (м, 1H) 6,48 - 6,55 (м, 1H) 6,68 - 6,76 (м, 1H) 8,04 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,15 - 8,25 (м, 3H)

141	4-(7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан (CAS 174-78-7)	2	318	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 4,22 (с, 4H) 4,75 (с, 4H) 6,49 - 6,57 (м, 1H) 6,68 - 6,77 (м, 1H) 8,04 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,13 - 8,24 (м, 3H)
142	N-[5-(4-ціано-2-метил-феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід		4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил (Проміжний продукт 24)	ацетамід (CAS 30-35-5)	4	292	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,11 (с, 3H) 7,20 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,67 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,86 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,94 (с, 1H) 8,23 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,35 (с, 1H) 10,56 (с, 1H)
143	трет-бутил 4-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]піперазин-1-карбоксилат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (CAS 57260-71-6)	2	405	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,44 (с, 9H) 3,46 (м, 8H) 7,03 (д, J = 3 Гц, 1H) 7,28 (д, J = 3 Гц, 1H) 8,05 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,21 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,27 (с, 1H)
144	трет-бутил 6-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8)	трет-бутил 2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (CAS 1041026-70-3)	2	417	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,39 (с, 9H) 4,01 - 4,08 (м, 4H) 4,17 (с, 4H) 6,52 (д, J = 2 Гц, 1H) 6,71 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,04 (д, J = 9 Гц, 2H) 8,12 - 8,24 (м, 3H)
145	метил N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил (Проміжний продукт 24)	метил карбамат (CAS 598-55-0)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,11 (с, 3H) 3,32 (с, 3H) 7,14 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,66 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,86 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,94 (с, 1H) 8,00 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,34 (с, 1H) 10,39 (с, 1H)

Приклад 146: 4-(7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил

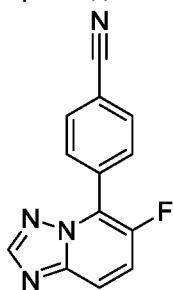


До перемішуваної суспензії трет-бутил (5-(4-цино-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-
а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 11, 0,318 г, 0,900 ммоль) у DCM (4 мл) додали
5 TFA (1 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Реакцію
нагрівали до появи конденсації впродовж ночі. Реакцію припинили нагрівати та дали остигнутися
до кімнатної температури. Реакцію розвели DCM та підвищили основність насиченим водним
NaHCO₃. Шар DCM видалили та водну фазу екстрагували DCM (2 х). Органічні фази
об'єднували та концентрували досуха in vacuo з одержанням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d₆) δ м.ч. 6,27 (шир. с, 2H) 6,64 (д, J = 2 Гц, 1H) 6,86 (д, J = 2 Гц,
1H) 7,90 - 7,98 (м, 1H) 8,06 - 8,21 (м, 3H)

MS ES⁺: 254

Приклад 147: 4-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

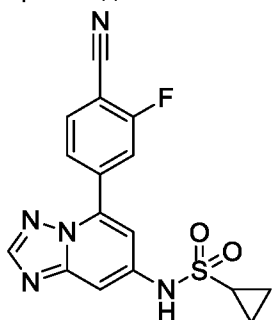


Розчин (Е)-N-(6-(4-ціанофеніл)-5-фторпіридин-2-іл)-N'-гідроформімідаміду (Проміжний
15 продукт 12, 0,085 г, 0,332 ммоль) у THF (2 мл) обробили TFAA (0,094 мл, 0,663 ммоль). Реакцію
нагрівали до 40 °С впродовж 1 год. Основність реакції підвищили NaHCO₃ (насич. водн.) та
екстрагували DCM. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in
vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному
ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,92 - 8,00 (м, 1H) 8,01 - 8,13 (м, 5H) 8,55 (с, 1H)

MS ES⁺: 239

Приклад 148: N-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-
сульфонамід



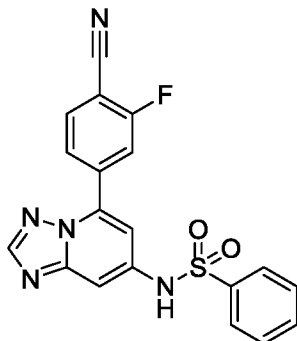
Суспензію K₂CO₃ (0,456 г, 3,30 ммоль), 5-(ди-трет-бутилфосфіно)-1',3',5'-трифеніл-1'H-1,4'-
біпіразолу (0,223 г, 0,440 ммоль), [(циннаміл)PdCl]₂ (0,064 г, 0,110 ммоль),
25 циклопропансульфонаміду (CAS 154350-29-5, 0,400 г, 3,30 ммоль) та 4-(7-хлор-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл-2-фторбензонітрилу (Проміжний продукт 10, 0,300 г, 1,100
ммоль) у діоксані (4 мл) нагрівали до 95 °С впродовж 0,5 год. у інертній атмосфері. Реакцію
30 розвели сольовим розчином, екстрагували EtOAc, висушили (фазовий сепаратор) та
концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили колонковою хроматографією на
силікагелі з елюванням 0-100 % EtOAc/петролейним ефіром, потім EtOA 0-20 % MeOH/EtOAc.

продукт далі очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,04 (м, 4H) 2,99 (с, 1H) 7,23 (с, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,98 (м, 1H) 8,15 - 8,23 (м, 2H) 8,45 (с, 1H) 10,72 (с, 1H)

5 MS ES⁺: 358

Приклад 149: N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензен-сульфонамід

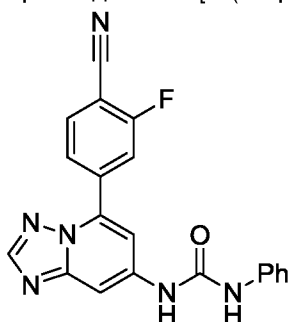


10 Приготовлено за описом для N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропансульфонамід (Приклад 148) з 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Проміжний продукт 10) та бензенсульфонамід з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,07 (с, 1H) 7,24 (с, 1H) 7,57 (м, 3H) 7,91 (м, 3H) 8,08 - 8,17 (м, 2H) 8,31 (с, 1H)

15 MS ES⁺: 394

Приклад 150: 3-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-фенілсечовина



20 До розчину 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Проміжний продукт 10, 0,100 г, 0,395 ммоль) та DIPEA (0,345 мл, 1,974 ммоль) у DMF (1,5 мл) додали ізоціанатобензен (CAS 103-71-9, 0,129 мл, 1,185 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Реакцію розвели сольовим розчином, екстрагували EtOAc, промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,04 (м, 1H) 7,33 (м, 2H) 7,50 (м, 3H) 8,03 (м, 2H) 8,11 - 8,31 (м, 2H) 8,42 (с, 1H) 9,07 (с, 1H) 9,38 (с, 1H)

MS ES⁺: 373

Наступні Приклади з 151 по 175 були виконані згідно з однією з описаних нижче методик.

Методика 1:

30 Розчин первинного аміну (0,227 ммоль), TEA (0,158 мл, 1,136 ммоль) та підходящого хлорангідриду (0,227 ммоль) у DMF (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, додали ще TEA (0,158 мл, 1,136 ммоль) та хлорангідрид (0,454 ммоль) та реакцію перемішували ще впродовж 2 год. Реакцію вилили у воду та екстрагували DCM. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

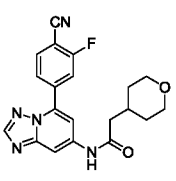
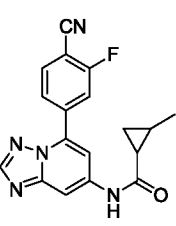
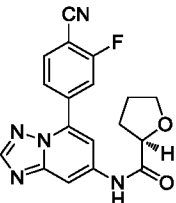
Методика 2:

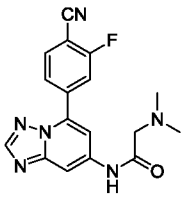
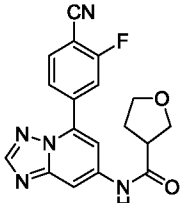
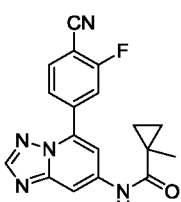
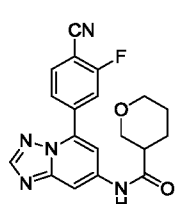
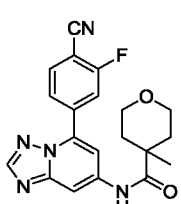
40 Розчин первинного аміну (0,345 ммоль), TEA (0,144 мл, 1,036 ммоль) та карбонової кислоти у DMF (2 мл) обробили ангідридом N-пропілфосфонової кислоти, циклічним тримером (50 % у DMF) (0,407 мл, 0,690 ммоль) та нагрівали до 40 °C впродовж ночі. Реакцію охолодили до

кімнатної температури, вилили у воду, екстрагували EtOAc, промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отримані залишки очистили препаративною ВЕРХ (ацетонітрил/0,05 % мурашина кислота у воді) з утворенням титильної сполуки.

5

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний амін	Вихідний хлор-ангідрид/карбонова кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
151	N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-3-метоксипропанамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Приклад 100)	3-метокси-пропанова кислота (CAS 2544-06-1)	2	322	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 2,62 - 2,72 (м, 2H) 3,27 (с, 3H) 3,62 - 3,73 (м, 2H) 7,42 - 7,50 (м, 1H) 8,03 - 8,09 (м, 2H) 8,12 - 8,20 (м, 2H) 8,22 - 8,26 (м, 1H) 8,44 (с, 1H) 10,59 (с, 1H)
152	N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-фенілацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Приклад 100)	2-фенілацетил хлорид (CAS 103-80-0)	1	354	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 3,76 (с, 2H) 7,23 - 7,41 (м, 5H) 7,45 - 7,54 (м, 1H) 8,02 - 8,11 (м, 2H) 8,14 - 8,18 (м, 2H) 8,20 - 8,26 (м, 1H) 8,43 (с, 1H) 10,80 (с, 1H)
153	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифторпропанамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Приклад 100)	3,3,3-трифторпропанойл-хлорид (CAS 41463-83-6)	2	364	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 3,56 - 3,77 (м, 2H) 7,47 (с, 1H) 7,95 - 8,05 (м, 1H) 8,12 - 8,30 (м, 3H) 8,50 (с, 1H) 10,97 (с, 1H)
154	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метоксиацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-метоксиацетил-хлорид (CAS 38870-89-2)	1	326	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 3,43 (с, 3H) 4,12 (с, 2H) 7,69 - 7,87 (м, 1H) 8,97 - 8,07 (м, 1H) 8,13 - 8,28 (м, 2H) 8,36 (с, 1H) 8,48 (с, 1H) 10,37 (с, 1H)
155	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклобутан-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	Циклобутан-карбоніл хлорид (CAS 5006-22-4)	1	336	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 1,73 - 2,08 (м, 2H) 2,12 - 2,37 (м, 4H) 3,11 - 3,22 (м, 1H) 7,44 - 7,62 (м, 1H) 7,95 - 8,02 (м, 1H) 8,12 - 8,35 (м, 3H) 8,45 (с, 1H) 10,35 (с, 1H)

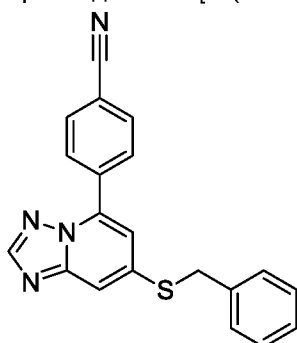
156	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-(оксан-4-іл)ацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-(оксан-4-іл)оцтова кислота (CAS 85064-61-5)	1	380	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,15 - 1,41 (м, 2H) 1,55 - 1,67 (м, 2H) 1,95 - 2,10 (м, 1H) 2,29 - 2,39 (м, 2H) 3,31 - 3,40 (м, 2H) 3,74 - 3,93 (м, 2H) 7,50 (с, 1H) 7,93 - 8,05 (м, 1H) 8,12 - 8,28 (м, 3H) 8,45 (с, 1H) 10,56 (с, 1H)
157	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-метилцикло-пропан-1-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-метилцикло-пропан-1-карбонова кислота (CAS 29555-02-0)	2	336	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,68 - 0,87 (м, 1H) 1,05 - 1,21 (м, 4H) 1,25 - 1,48 (м, 1H) 1,50 - 1,67 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,93 - 8,07 (м, 1H) 8,08 - 8,28 (м, 3H) 8,39 - 8,55 (м, 1H) 10,79 (с, 1H)
158	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-(піперидин-1-іл)ацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-(піперидин-1-іл)оцтова кислота (CAS 3235-67-4)	2	379	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,36 - 1,50 (м, 2H) 1,54 - 1,70 (м, 4H) 2,40 - 2,50 (прихов., 4H) 3,18 (с, 2H) 7,75 (с, 1H) 7,93 - 8,06 (м, 1H) 8,15 - 8,28 (м, 2H) 8,38 (с, 1H) 8,47 (с, 1H) 10,23 (с, 1H)
159	(2S)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	(2S)-оксолан-2-карбонова кислота (CAS 87392-07-2)	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,80 - 1,95 (м, 2H) 1,98 - 2,16 (м, 1H) 2,19 - 2,36 (м, 1H) 3,83 - 3,95 (м, 1H) 3,97 - 4,14 (м, 1H) 4,44 - 4,57 (м, 1H) 7,87 (с, 1H) 8,00 - 8,10 (м, 1H) 8,14 - 8,30 (м, 2H) 8,40 (с, 1H) 8,46 - 8,53 (м, 1H) 10,27 (с, 1H)
160	(2R)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	(2R)-оксолан-2-карбонова кислота (CAS 87392-05-0)	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,80 - 1,95 (м, 2H) 1,98 - 2,13 (м, 1H) 2,20 - 2,35 (м, 1H) 3,82 - 3,95 (м, 1H) 3,96 - 4,10 (м, 1H) 4,42 - 4,59 (м, 1H) 7,88 (с, 1H) 7,98 - 8,06 (м, 1H) 8,11 - 8,32 (м, 2H) 8,35 - 8,54 (м, 2H) 10,27 (с, 1H)

161	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-(диметил-аміно)ацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-(диметил-аміно)оцтова кислота (CAS 1118-68-9)	2	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,25 - 2,35 (м, 6H) 3,13 - 3,22 (м, 2H) 7,82 (с, 1H) 7,99 - 8,09 (м, 1H) 8,13 - 8,27 (м, 2H) 8,38 (с, 1H) 8,43 - 8,50 (м, 1H) 10,35 (с, 1H)
162	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]оксолан-3-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	оксолан-3-карбонова кислота (CAS 89364-31-8)	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,01 - 2,23 (м, 2H) 3,14 - 3,28 (м, 1H) 3,66 - 3,87 (м, 3H) 3,90 - 4,02 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 7,93 - 8,06 (м, 1H) 8,10 - 8,32 (м, 3H) 8,39 - 8,53 (м, 1H) 10,66 (с, 1H)
163	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-1-метилциклопропан-1-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	1-метилциклопропан-1-карбонова кислота (CAS 6914-76-7)	2	336	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,70 - 0,80 (м, 2H) 1,14 - 1,25 (м, 2H) 1,46 (с, 3H) 7,82 (с, 1H) 8,03 (д, J = 8 Гц, 1H) 8,10 - 8,28 (м, 2H) 8,34 (с, 1H) 8,43 - 8,50 (м, 1H) 9,68 (с, 1H)
164	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]оксан-3-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	оксан-3-карбонова кислота (CAS 873397-34-3)	2	366	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,40 - 1,88 (м, 4H) 1,95 - 2,12 (м, 1H) 2,64 - 2,77 (м, 1H) 3,40 - 3,53 (м, 1H) 3,76 - 3,92 (м, 1H) 3,97 - 4,08 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,92 - 8,02 (м, 1H) 8,10 - 8,25 (м, 3H) 8,42 - 8,50 (м, 1H) 10,59 (с, 1H)
165	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-4-метил-оксан-4-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	4-метил-оксан-4-карбонова кислота (CAS 233276-38-5)	2	380	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,33 - 1,54 (м, 7H) 1,67 (с, 1H) 2,10 - 2,24 (м, 1H) 3,47 - 3,59 (м, 1H) 3,86 (м, 1H) 7,97 (м, 1H) 8,04 (м, 1H) 8,13 - 8,27 (м, 2H) 8,43 (м, 1H) 8,48 (с, 1H) 10,38 (с, 1H)

166	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-3-метил-оксетан-3-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	3-метил-оксетан-3-карбонова кислота (CAS 28562-86-7)	2	352	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,66 (с, 3H) 4,41 (м, 2H) 4,88 (м, 2H) 7,58 (м, 1H) 8,02 (м, 1H) 8,12 - 8,25 (м, 2H) 8,32 (м, 1H) 8,49 (с, 1H) 10,38 (с, 1H)
167	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]оксетан-3-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	оксетан-3-карбонова кислота (CAS 114012-41-8)	2	338	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 4,16 (с, 1H) 4,94 (м, 4H) 7,85 - 7,96 (м, 2H) 8,02 (м, 1H) 8,22 - 8,32 (м, 2H) 8,49 (с, 1H) 9,32 - 9,50 (м, 1H)
168	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2,2-дифтор-циклопропан-1-карбонова кислота (CAS 107873-03-0)	2	358	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,87 - 1,99 (м, 1H) 2,14 - 2,24 (м, 1H) 2,79 (м, 1H) 7,58 (м, 1H) 7,97 - 8,02 (м, 2H) 8,15 (м, 1H) 8,29 (м, 1H) 8,40 (с, 1H)
169	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-циклопропіл-ацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-циклопропіл-оцтова кислота (CAS 5239-82-7)	2	336	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 0,37 (м, 2H) 0,66 - 0,78 (м, 2H) 1,11 - 1,25 (м, 1H) 2,49 (м, 2H) 7,83 - 7,91 (м, 1H) 7,91 - 7,97 (м, 1H) 8,02 (м, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,25 (м, 1H) 8,44 (с, 1H) 9,10 (м, 1H)
170	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]-2-метокси-2-метилпропанамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-метокси-2-метилпропанова кислота (CAS 13836-62-9)	2	354	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.ч. 1,52 (с, 6H) 3,43 (с, 3H) 7,64 (м, 1H) 7,82 - 7,90 (м, 1H) 7,95 (м, 1H) 8,05 (м, 1H) 8,16 (м, 1H) 8,34 (с, 1H) 9,00 (м, 1H)
171	1-ціано-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл]циклопропан-1-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	1-ціано-циклопропан-1-карбонова кислота (CAS 6914-79-0)	2	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,72 - 1,85 (м, 4H) 7,72 - 7,83 (м, 1H) 7,95 - 8,09 (м, 1H) 8,14 - 8,29 (м, 3H) 8,51 (с, 1H) 10,58 (с, 1H)

172	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-фторциклобутан-1-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	3-фторциклобутан-1-карбонова кислота (CAS 122665-96-7)	2	354	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,52 - 2,72 (прихов., м, 4H) 3,25 - 3,35 (прихов., м, 1H) 5,12 - 5,38 (м, 1H) 7,46 - 7,59 (м, 1H) 7,94 - 8,05 (м, 1H) 8,11 - 8,31 (м, 3H) 8,47 (с, 1H) 10,62 (с, 1H)
173	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксетан-3-іл)ацетамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	2-(оксетан-3-іл)оцтова кислота (CAS 1310381-54-4)	2	352	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,87 (д, J = 8 Гц, 2H), 3,32 - 3,40 (м, 1H), 4,29 - 4,47 (м, 2H) 4,67 - 4,77 (м, 2H) 7,45 - 7,56 (м, 1H) 7,94 - 8,02 (м, 1H) 8,13 - 8,26 (м, 3H) 8,46 (с, 1H) 10,64 (с, 1H)
174	N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-карбоксамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146)	циклопропан карбонова кислота (CAS 1759-53-1)	2	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,81 - 0,99 (м, 4H) 1,77 - 1,93 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 7,92 - 8,04 (м, 1H) 8,13 - 8,24 (м, 3H) 8,45 (с, 1H) 10,85 (с, 1H)
175	N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифторпропанамід		4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрил (Приклад 209)	3,3,3-трифторпропанол хлорид (CAS 41463-83-6)	1	360	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,12 (с, 3H) 3,58 - 3,74 (м, 2H) 7,20 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,69 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,87 (д, J = 8 Гц, 1H) 7,95 (с, 1H) 8,21 (д, J = 2 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 10,94 (с, 1H)

Приклад 176: 4-[7-(Бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил

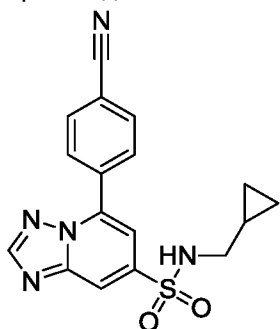


5 Розчин фенілметантіолу (CAS 100-53-8, 0,232 мл, 1,963 ммоль) у DMF (5 мл) обробили NaN (60 % мас., розсіяним у мінеральному маслі, 0,079 г, 1,963 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Потім додали розчин 4-[7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу (Проміжний продукт 8) (0,5 г, 1,963 ммоль) у DMF (5 мл) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Реакцію розвели EtOAc, промили водою та потім сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 4,52 (с, 2H) 7,14 - 7,44 (м, 4H) 7,46 - 7,54 (м, 2H) 7,74 - 7,83 (м, 1H) 7,99 - 8,10 (м, 2H) 8,16 - 8,28 (м, 2H) 8,46 (с, 1H)

MS ES⁺: 343

Приклад 177: 5-(4-Ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід

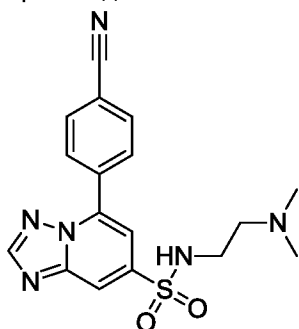


До суспензії 4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу (Приклад 176) (100 мг, 0,292 ммоль) у АсОН (3 мл) та воді (1,5 мл) додали NCS (156 мг, 1,168 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію концентрували *in vacuo*. Проміжний продукт неочищений сульфоніл-хлорид перемістили у DCM (5 мл), додали циклопропілметанамін (CAS 2516-47-4, 0,101 мл, 1,168 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Реакцію розвели DCM, промили водою, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 0,05 - 0,19 (м, 2H) 0,28 - 0,47 (м, 2H) 0,77 - 0,98 (м, 1H) 2,76 - 2,89 (м, 2H) 7,68 - 7,83 (м, 1H) 8,07 - 8,32 (м, 5H) 8,72 - 8,85 (м, 1H)

MS ES⁺: 354

Приклад 178: 5-(4-Ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід

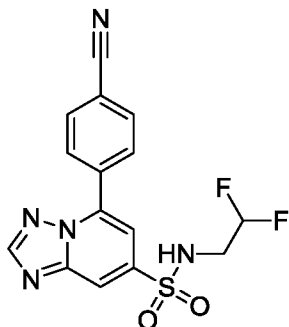


Приготовлено за описом для 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід (Приклад 177) з 4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу (Приклад 176) та N,N-диметилетан-1,2-діаміну (CAS 108-00-9) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,02 (с, 6H) 2,21 - 2,37 (м, 2H) 2,83 - 3,06 (м, 2H) 7,67 - 7,82 (м, 1H) 7,88 - 8,46 (м, 6H) 8,70 - 8,92 (м, 1H)

MS ES⁺: 371

Приклад 179: 5-(4-Ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід



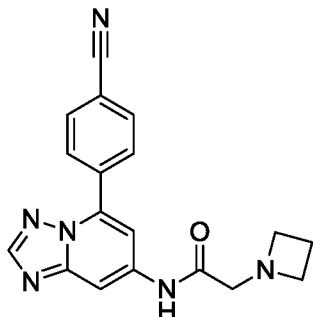
Приготовлено за описом для 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід (Приклад 177) з 4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-

5-іл]бензонітрилу (Приклад 176) та 2,2-дифторетан-1-аміну (CAS 430-67-1) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 3,23 - 3,42 (м, 2H) 5,83 - 6,33 (м, 1H) 7,65 - 7,81 (м, 1H) 8,03 - 8,42 (м, 5H) 8,55 (с, 1H) 8,72 - 8,87 (м, 1H)

5 MS ES⁺: 364

Приклад 180: 2-(Азетидин-1-іл)-N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід



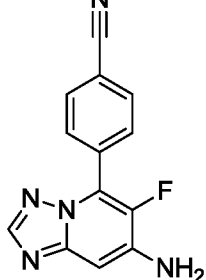
10 До розчину 2-хлор-N-(5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)ацетаміду (Проміжний продукт 13) (70 мг, 0,225 ммоль) та TEA (0,047 мл, 0,337 ммоль) у DMF (1 мл) додали азетидин (CAS 503-29-7, 0,018 мл, 0,269 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакцію розвели EtOAc та промили насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт помістили на сильний катіонообмінний картридж (SCX-2), промили MeOH

15 та елюювали розчином 2М амоній/MeOH. Елюент концентрували in vacuo з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.ч. 2,10 - 2,27 (м, 2H) 3,28 (с, 2H) 3,38 - 3,53 (м, 4H) 7,41 - 7,53 (м, 1H) 7,85 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,07 - 8,19 (м, 3H) 8,26 (с, 1H) 9,55 (с, 1H)

MS ES⁺: 333

20 Приклад 181: 4-{7-Аміно-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

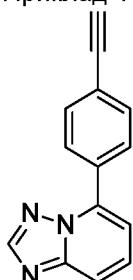


25 Розчин 5-(4-ціанофеніл)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонової кислоти (Проміжний продукт 14, 0,080 г, 0,283 ммоль), DPPA (0,061 мл, 0,283 ммоль), TEA (0,059 мл, 0,425 ммоль) та води (5,11 мкл, 0,283 ммоль) у толуолі (1 мл) нагрівали до 90 °C впродовж 30 хвил. Реакцію концентрували in vacuo та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.ч. 6,46 (с, 2H) 6,77 - 6,84 (м, 1H) 7,94 - 8,02 (м, 2H) 8,04 - 8,09 (м, 2H) 8,12 (с, 1H)

MS ES⁺: 254

30 Приклад 182: 5-(4-Етинілфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



У ампулу, що містить 5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4, 0,1 г, 0,245 ммоль), йодид міді (I) (2,333 мг, 0,012 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій

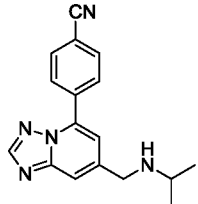
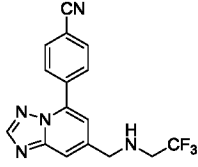
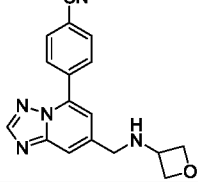
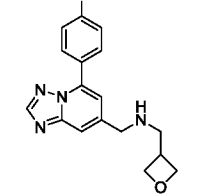
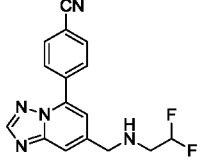
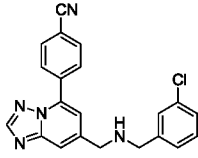
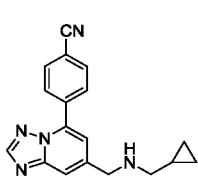
(0) (0,014 г, 0,012 ммоль) у THF (1 мл), додали [2-(4-йодфеніл)етиніл]триметилсилан (0,081 г, 0,269 ммоль). Ампулу дегазували та продули азотом, запаяли та опромінили у мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 20 хвил. До перемішуваної реакційної суміші додали гідроксид натрію (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Реакційну суміш розвели водою та екстрагували у DCM, використовуючи картридж фазового сепаратора. Водну/тверду фазу, що випала у осад, далі екстрагували DCM/EtOH (9:1). Водну фазу видалили з відстояного твердого шару піпеткою, тверду фазу додали до органічної фази та органічні речовини концентрували in vacuo у ДМСО для очищення обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

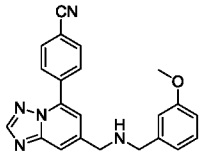
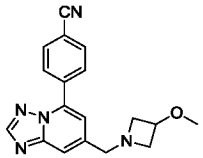
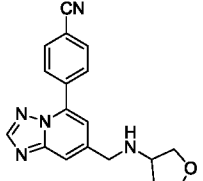
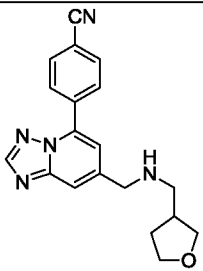
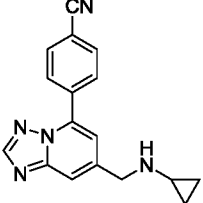
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 4,40 (с, 1H) 7,40 - 7,48 (м, 1H) 7,69 (д, J = 8 Гц, 2H) 7,76 - 7,84 (м, 1H) 7,88 - 7,92 (м, 1H) 8,06 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,56 (с, 1H)

MS ES⁺: 220

Наступні Приклади з 183 по 194 отримали, використовуючи загальну описану нижче методику.

Суміш аміну (0,6 ммоль) та 4-(7-форміл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Проміжний продукт 15, 0,1 г, 0,4 ммоль) та оцтової кислоти (0,8 мл) перемішували у диметилацетаміді (3 мл) при кімнатній температурі до утворення відповідного іміну тонкошаровою хроматографією. Додали STAB (0,171 г, 0,8 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Як тільки утворився амін, додали воду та продовжили перемішувати впродовж 15 хвил. Реакційну суміш концентрували, DMA видалили, використовуючи азеотропну дистиляцію з води. Залишок екстрагували EtOAc, промили водою та сольовим розчином та потім висушили над MgSO₄ та концентрували in vacuo. Залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний амін	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
183	4-(7-[[пропан-2-іл)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		Ізопропіл-амін (CAS 75-31-0)	292	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,37 (д, J = 6 Гц, 6H) 2,86 - 2,89 (м, 1H) 3,97 (с, 2H) 7,47 (д, J = 1 Гц, 1H) 7,80 - 7,81 (м, 1H) 7,90 - 7,93 (м, 2H) 8,20 - 8,22 (м, 2H) 8,41 (с, 1H)
184	4-(7-[[2,2,2-трифторетил)-аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		2,2,2-трифторетан-1-амін (CAS 753-90-2)	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,31 (д, J = 10 Гц, 2H) 3,44 (с, 1H) 4,00 (с, 2H) 7,49 (с, 1H) 7,84 (с, 1H) 8,04 - 8,06 (с, 2H) 8,19 - 8,22 (м, 2H) 8,51 (с, 1H)
185	4-(7-[[оксетан-3-іл)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		оксетан-3-амін (CAS 21635-88-1)	306	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 3,91 (с, 2H) 4,05 - 4,11 (м, 1H) 4,51 - 4,53 (м, 2H) 4,76 - 4,78 (м, 2H) 7,45 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 7,91 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,20 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,41 (с, 1H)
186	4-(7-[[оксетан-3-ілметил)-аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		оксетан-3-ілметанамін (CAS 6246-05-5)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 3,00 - 3,02 (м, 1H) 3,22 - 3,30 (м, 2H) 3,97 (с, 2H) 4,49 - 4,51 (м, 2H) 4,77 - 4,79 (м, 2H) 7,45 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 7,91 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,20 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,41 (с, 1H)
187	4-(7-[[2,2-дифторетил)-аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		2,2-дифторетан-1-амін (CAS 430-67-1)	314	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 3,00 (м, 2H) 3,4 - 3,7 (шир. с, 1H) 4,04 (с, 2H) 5,75 - 6,13 (м, 1H) 7,45 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 7,92 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,21 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,42 (с, 1H)
188	4-[7-((3-хлорфеніл)-метил)аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		(3-хлорфеніл)метанамін (CAS 4152-90-3)	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,12 (с, 1H) 3,72 (с, 2H) 3,85 (с, 2H) 7,23 - 7,32 (м, 3H) 7,41 (с, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 8,04 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,21 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,48 (с, 1H)
189	4-(7-[[циклопропіл-метил)-аміно]метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		Цикло-пропіл-метанамін (CAS 2516-47-4)	304	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 0,15 - 0,24 (м, 2H) 0,50 - 0,56 (м, 2H) 0,97 - 1,05 (м, 1H) 2,55 (д, J = 7 Гц, 2H) 4,03 (с, 2H) 7,48 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 7,92 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,21 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,42 (с, 1H)

190	4-(7-((3-метоксибеніл)-метил)аміно)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		(3-метокси-беніл)-метанамін (CAS 5071-96-5)	370	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,90 - 3,10 (шир. с, 1H) 3,70 (уявн. с, 5H) 3,85 (с, 2H) 6,74 (д, J = 8 Гц, 1H) 6,89 (д, J = 9 Гц, 1H) 6,0 (шир. с, 1H) 7,18 (т, J = 8 Гц, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 8,04 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,21 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,48 (с, 1H)
191	4-(7-((3-метоксизетидин-1-іл)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		3-метокси-азетидин (CAS 110925-17-2)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 2,93 - 2,95 (м, 2H) 3,13 (с, 3H) 3,55 - 3,57 (м, 2H) 3,71 (с, 2H) 3,95 - 4,02 (м, 1H) 7,34 (с, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,91 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,20 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,49 (с, 1H)
192	4-(7-((оксолан-3-іл)аміно)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		оксолан-3-амін (CAS 88675-24-5)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,79 - 1,90 (м, 1H) 2,1 - 2,2 (м, 1H) 3,44 - 3,50 (м, 1H) 3,62 - 3,98 (м, 6H) 7,47 (с, 1H) 7,81 (с, 1H) 7,91 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,20 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,41 (с, 1H)
193	4-(7-((оксолан-3-ілметил)аміно)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		оксолан-3-ілметанамін (CAS 165253-31-6)	334	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d ₄) δ м.ч. 1,55 - 1,67 (м, 1H) 2,02 - 2,13 (м, 1H) 2,38 - 2,52 (м, 1H) 2,58 - 2,70 (м, 2H) 3,28 - 3,30 (м, 2H) 3,44 - 3,52 (м, 1H) 3,66 - 3,98 (м, 4H) 7,46 (с, 1H) 7,80 (с, 1H) 7,91 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,20 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,41 (с, 1H)
194	4-(7-((циклопропіл-аміно)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил		Цикло-пропан-амін (CAS 765-30-0)	290	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,25 - 0,34 (м, 4H) 2,00 - 2,10 (м, 1H) 3,00 - 3,10 (с, 1H) 3,88 (с, 2H) 7,47 (с, 1H) 7,78 (с, 1H) 8,04 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,19 (д, J = 8 Гц, 2H) 8,47 (с, 1H)

Приклади з 195 по 200 виконали згідно з однією з наступних методик.

Методика 1:

5 Етап 1:

Спирт (2,7 ммоль) у толуолі додали краплями до перемішаного розчину 20 % фосгену у толуолі (2 мл, 3,6 ммоль) при 0 °С. Реакційній суміші дали нагрітися до кімнатної температури впродовж 20 год. Розчинник відігнали при зниженому тиску з утворенням відповідного хлорформіатного проміжного продукту, який використовували без подальшого очищення.

10 Етап 2:

Зазначений вище хлорформіат (0,142 г, 1 ммоль) додали до перемішаного розчину 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Приклад 146, 0,2 г, 0,8 ммоль) та TEA (0,2 г, 2 ммоль) у сухому DMF (2 мл) при 0 °С та потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш вилили у EtOAc та промили 2М HCl. Органічний шар висушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc, після чого провели додаткове очищення, використовуючи обернено-фазову препаративну ВЕРХ, з утворенням титильних сполук.

Методика 2:

20 Етап 1:

Спирт (8,7 ммоль) у толуолі (5 мл) додали краплями до перемішаного розчину 20 % фосгену у толуолі (6,2 мл, 11,7 ммоль) при 0 °С з одержанням хлористоводневої солі хлорформіату у вигляді білого осаду. Через 10 хвилин її відфільтрували та додали до 28 % гідроксиду амонію (6 мл, 17,4 ммоль). Гідроксид натрію (2 М, 10 мл, 20 ммоль) додали для підлужування суміші, яку екстрагували EtOAc. Органічну фазу висушили над сірчанокислим натрієм та випарили для одержання відповідного проміжного продукту неочищеного карбамату, який використовували без подальшого очищення.

Етап 2:

Перемішувану суспензію 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Проміжний продукт 8, 0,1 г, 0,29 ммоль), карбамату (1,47 ммоль), Cs₂CO₃ (0,191 г, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,012 г, 1,5 мкмоль) та X-Phos (0,014 г, 2,9 мкмоль) у дегазованому діоксані (10 мл) нагрівали при 120 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолодили та концентрували in vacuo. Залишок струшували з EtOAc та водою, потім відфільтрували та органічну фазу концентрували. Сполуки очистили, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи EtOAc, потім 1-5 % (2М NH₃ у MeOH) у EtOAc, потім обернено-фазову препаративну ВЕРХ з одержанням титульних сполук.

Методика 3:

Етап 1:

Етил-карбамат (1,0 г, 11,2 ммоль), спирт (11,2 ммоль), алюміній триізопропоксид (0,25 г, 1,2 ммоль) та 60 % гідрид натрію у маслі (0,1 г, 2,5 ммоль) перемішували при кімнатній температурі та потім нагрівали до 105 °С впродовж 2 год. Суміш охолодили та розвели у вологому IPA. Розчин адсорбували на картриджі 5 г SCX-2 та промили MeOH. Наступне елювання 17 % аміаку у MeOH (20 мл) забезпечило одержання відповідного проміжного продукту карбамату, який використовували без подальшого очищення.

Етап 2:

Перемішувану суспензію 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-бензонітрилу (Проміжний продукт 8, 0,1 г, 0,29 ммоль), карбамату (1,47 ммоль), Cs₂CO₃ (0,191 г, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,012 г, 1,5 мкмоль) та X-Phos (0,014 г, 2,9 мкмоль) у дегазованому діоксані (10 мл) нагрівали при 120 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолодили та концентрували in vacuo. Залишок струшували з EtOAc та водою та потім відфільтрували та органічну фазу концентрували. Сполуку очистили, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи EtOAc, потім 1-5 % (2М NH₃ у MeOH) у EtOAc, потім обернено-фазову препаративну ВЕРХ з одержанням титульних сполук.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний матеріал	Ме-тод	MS ES ⁺	¹ N дані ЯМР δ м.ч.	
195	циклопропілметил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		Циклопропілметанол (CAS 2516-3-8)	1	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 0,29 - 0,32 (м, 2H) 0,50 - 0,54 (м, 2H) 1,12 - 1,22 (м, 1H) 3,98 (д, J = 7 Гц, 2H) 7,42 (с, 1H) 7,93 - 7,96 (м, 2H) 8,12 - 8,20 (м, 2H) 8,40 (с, 1H) 10,45 (с, 1H)	
196	2-метоксиетил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		2-метоксиетанол (CAS 109-86-4)	1	356	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 3,26 (с, 3H) 3,57 - 3,58 (м, 2H) 4,24 - 4,25 (м, 2H) 7,41 (с, 1H) 7,92 - 7,94 (м, 2H) 8,10 - 8,13 (м, 2H) 8,40 (с, 1H) 10,50 (с, 1H)	
197	1-метилпіперидин-4-іл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		N-метил гідрокси піперидин (CAS 106-52-5)	4	2	395	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 1,69 - 1,85 (м, 4H) 2,15 - 2,30 (м, 2H) 2,30 (с, 3H) 2,63 - 2,77 (м, 2H) 4,82 - 4,85 (м, 1H) 7,37 (с, 1H) 7,62 (с, 1H) 7,68 - 7,73 (м, 1H) 7,76 - 7,79 (м, 1H) 7,88 (м, 1H) 7,90 - 8,00 (м, 1H) 8,30 (с, 1H)
198	3-(диметил-аміно)пропіл N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		3-(диметил-аміно)пропан-1-ол (CAS 3179-63-3)	3	3	383	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 1,90 (м, 2H) 2,27 (с, 6H) 2,45 (т, J = 7 Гц, 2H) 4,29 (т, J = 6 Гц, 2H) 7,70 (с, 1H) 7,73 (с, 1H) 7,76 - 7,83 (м, 1H) 7,85 - 7,90 (м, 1H) 7,95 - 7,98 (м, 1H) 8,30 (с, 1H) 8,50 (с, 1H)
199	2-(диметил-аміно)етил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		3-(диметил-аміно)пропан-1-ол (CAS 108-01-0)	3	3	369	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 2,34 (с, 6H) 2,67 (т, J = 5 Гц, 2H) 4,37 (т, J = 5 Гц, 2H) 7,39 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,70 (д, J = 2 Гц, 1H) 7,74 - 7,80 (м, 1H) 7,80 - 7,85 (м, 1H) 7,87 - 7,90 (м, 1H) 8,20 (с, 1H) 8,76 (с, 1H)
200	оксолан-3-іл N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат		оксолан-3-ол (CAS 453-20-3)	3	3	368	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 2,10 - 2,19 (м, 1H) 2,23 - 2,38 (м, 1H) 3,83 - 4,08 (м, 4H) 5,38 - 5,50 (м, 1H) 7,58 - 7,84 (м, 4H) 7,85 - 7,91 (м, 1H) 7,96 (д, J = 10 Гц, 1H) 8,31 (с, 1H)

Приклади з 201 по 208 виповнили згідно з будь-якою з наступних методик:

Методика 1:

- 5 Суспензію [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (Проміжний продукт 16, 0,1 г, 0,647 ммоль), боронової кислоти (0,841 ммоль), PdCl₂.dppf (37 мг, 45,3 мкмоль) та Na₂CO₃ (0,206 г, 1,94 ммоль) у дегазованому діоксані (4 мл) та воді (3 мл) нагрівали при 100 °C впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш відфільтрували через шар фільтруючого агента, та фільтрат абсорбували на силікагелі та очистили флеш-хроматографією
- 10 на силікагелі, елюючи 1:1 EtOAc - гептан, потім EtOAc з утворенням титульних сполук.

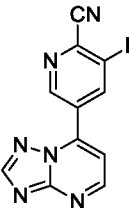
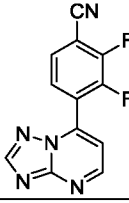
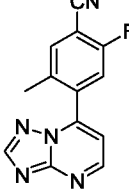
Методика 2:

5

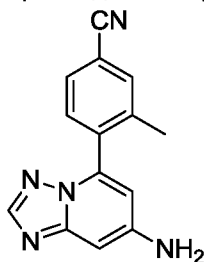
Перемішувану суспензію арил-броміду (0,841 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (0,214 г, 0,841 ммоль), ацетату калію (0,191 г, 1,94 ммоль) та $\text{PdCl}_2\text{.dppf}$ (37 мг, 45,3 мкмоль) у дегазованому діоксані (4 мл) нагрівали при 80 °С в аргоне впродовж 1,5 год. Потім додали через шприц розчин [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (Проміжний продукт 16, 0,100 г, 0,647 ммоль) у діоксані (3 мл), потім K_2CO_3 (0,268 г, 1,94 ммоль) у воді (3 мл) та підвищували температуру до 90 °С впродовж 3 год. Реакційну суміш охолодили, відфільтрували через фільтруючий агент та абсорбували на силікагелі та очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 1:1 EtOAc - гептан, потім EtOAc з утворенням титульних сполук.

Пр. №	Назва сполуки	Структура	Вихідний матеріал	Метод	MS ES ⁺	¹ H дані ЯМР δ м.ч.
201	2-фтор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		(4-ціано-3-фторфеніл)- боронова кислота (CAS 843663-18-3)	1	240	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,74 - 7,75 (м, 1H) 8,20 - 8,22 (м, 2H) 8,33 - 8,37 (м, 1H) 8,76 (с, 1H) 9,00 - 9,02 (м, 1H)
202	2,6-дифтор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		4-бром-2,6- дифторбензо- нітрил (CAS 123843-67-4)	2	258	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,78 - 7,79 (м, 1H) 8,26 - 8,29 (м, 2H) 8,78 (с, 1H) 9,03 - 9,05 (м, 1H)
203	3-фтор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		(4-ціано-2-фторфеніл)- боронова кислота (CAS 1150114-77-4)	1	240	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,61 - 7,63 (м, 1H) 7,95 - 7,99 (м, 1H) 8,06 - 8,11 (м, 1H) 8,17 - 8,21 (м, 1H) 8,70 (с, 1H) 9,00 - 9,02 (м, 1H)
204	3-метил-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		(4-ціано-2-метилфеніл)- боронова кислота (CAS 126747-14-6)	1	236	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,14 (с, 3H) 7,45 - 7,47 (м, 1H) 7,71 - 7,73 (м, 1H) 7,87 - 7,89 (м, 1H) 7,96 (с, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,97 - 8,99 (м, 1H)
205	3-хлор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		(4-ціано-2-хлорфеніл)- боронова кислота (CAS 677743-50-9)	1	256	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,56 - 7,58 (м, 1H) 7,92 - 7,95 (м, 1H) 8,08 - 8,11 (м, 1H) 8,36 - 8,37 (м, 1H) 8,68 (с, 1H) 9,02 - 9,04 (м, 1H)

10

206	3-фтор-5- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}піридин-2- карбонітрил		5-бром-3- фторпіридин- 2-карбонітрил (CAS 886373- 28-0)	2	241	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,86 (д, J = 5 Гц, 1H) 8,80 (с, 1H) 8,85 - 8,95 (м, 1H) 9,06 (д, J = 5 Гц, 1H) 9,35 (с, 1H)
207	2,3-дифтор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		4-бром-2,3- дифторбензо- нітрил (CAS 126163-58-4)	2	258	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 7,65 (д, J = 4 Гц, 1H) 7,84 - 7,97 (м, 1H) 8,00 - 8,13 (м, 1H) 8,67 - 8,77 (м, 1H) 9,04 (д, J = 5 Гц, 1H)
208	2-фтор-5-метил-4- {[1,2,4]триазоло[1,5- а]піримідин-7- іл}бензонітрил		4-бром-2- фтор-5- метилбензо- нітрил (CAS 916792-13-7)	2	254	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 2,11 (с, 3H) 7,49 - 7,50 (м, 1H) 7,79 - 7,82 (м, 1H) 8,05 - 8,07 (м, 1H) 8,67 (с, 1H) 8,99 - 9,01 (м, 1H)

Приклад 209: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил



5 Етап 1:

Суспензію трет-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 17, 0,2 г, 0,744 ммоль), (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 120 мг, 0,744 ммоль), PdCl₂(dppf) (54,5 мг, 0,074 ммоль) та Na₂CO₃ (0,158 г, 1,489 ммоль) у діоксані (2 мл) та воді (0,4 мл) продули N₂ та нагрівали до 100 °С впродовж 2 год. Реакцію охолодили до кімнатної температури та розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу зібрали, промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на силікагелі) з утворенням трет-бутил (5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,52 (с, 9H), 2,10 (с, 3H), 7,15-7,23 (м, 1H), 7,61-7,74 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,92-8,02 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 10,10 (с, 1H)

MS ES⁺: 294 (M⁺Bu)

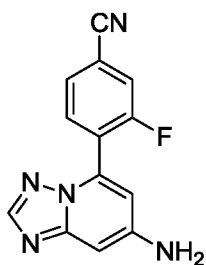
Етап 2:

Розчин трет-бутил (5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)-карбамату (0,194 г, 0,555 ммоль) та HCl (4M у діоксані, 0,694 мл, 2,78 ммоль) у діоксані (5 мл) нагрівали до 50 °С впродовж 2 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили SCX-2, помістивши та промивши MeOH та елюючи 2M NH₃ у MeOH. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.ч. 2,18 (с, 3H) 4,39 (шир. с, 2H) 6,35-6,45 (м, 1H) 6,80-6,85 (м, 1H) 7,42-7,51 (м, 1H) 7,59-7,69 (м, 2H) 8,01 (с, 1H)

MS ES⁺: 250

Приклад 210: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-фторбензонітрил

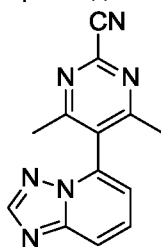


Приготовлено за описом для 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрилу Приклад 209 з трет-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 17) та (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,29 (с, 2H) 6,61-6,74 (м, 2H) 7,84-7,98 (м, 2H) 8,01-8,15 (м, 2H)

MS ES⁺: 254

Приклад 211: 4,6-Диметил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил



Етап 1:

До перемішаного розчину 5-бром-4,6-диметилпіримідину (CAS 157335-97-2, 1 г, 5,35 ммоль) у DCM (10 мл) додали m-CPBA (1,107 г, 6,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Додатково додали m-CPBA (0,368 г, 2,14 ммоль, 0,4 екв.) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш абсорбували на фільтруючий агент та очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO₂) з утворенням 5-бром-4,6-диметилпіримідин 1-оксиду.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,53 (с, 3H) 2,56 (с, 3H) 8,98 (с, 1H)

MS ES⁺: 203

Етап 2:

Запаяну ампулу, що містить 5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 4, 0,300 г, 0,735 ммоль), йодид міді (I) (7,00 мг, 0,037 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,042 г, 0,037 ммоль) та 5-бром-4,6-диметилпіримідин 1-оксид (0,179 г, 0,882 ммоль), розчинені у NMP (4 мл), опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 80 хвил. Реакцію термічно нагрівали при 110 °C впродовж ночі. Реакцію розвели DCM та водою та відділили органічну фазу, використовуючи картридж фазового розділення. Водну фазу далі екстрагували DCM та об'єднані органічні фази абсорбували на фільтруючому агенті та очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc/MeOH (9:1) у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл)-4,6-диметилпіримідин 1-оксиду.

MS ES⁺: 242

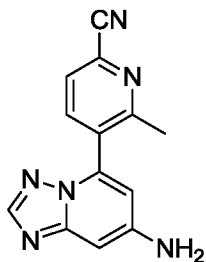
Етап 3:

До перемішаного розчину 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл)-4,6-диметилпіримідин 1-оксиду (42 мг, 0,174 ммоль) у TEA (0,049 мл, 0,348 ммоль) у ацетонітрилі (1 мл) додали TMS-CN (0,070 мл, 0,522 ммоль). Реакційну ампулу продули азотом, запаяли та нагрівали при 100 °C впродовж 1 год. Реакцію розвели DCM та водою. Відділили органічну фазу та водну фазу далі екстрагували DCM. Об'єднані органічні фази концентрували in vacuo та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.ч. 2,26 (с, 6H) 7,12-7,25 (м, 1H) 7,71-7,80 (м, 1H) 7,88-7,96 (м, 1H) 8,33 (с, 1H)

MS ES⁺: 251

Приклад 212: 5-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил



Етап 1:

Розчин трет-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 17, 0,38 г, 1,414 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннану (1,504 мл, 2,83 ммоль), ТЕА (9,86 мл, 70,7 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,490 г, 0,424 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали до 110 °С впродовж 36 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на силікагелі) з утворенням трет-бутил (5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату.

MS ES⁺: 525

Етап 2:

Суспензію трет-бутил (5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (190 мг, 0,363 ммоль), 5-бром-6-метилпіридин-2-карбонітрилу (CAS 1173897-86-3, 71,5 мг, 0,363 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (42,0 мг, 0,036 ммоль) та йодиду міді (I) (6,91 мг, 0,036 ммоль) у NMP (2 мл) продули N₂ та нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 20 хвил. Реакцію пропустили через 10 % K₂CO₃ та колонку основного силікагелю, елюючи EtOAc. Підходящі фракції зібрали та концентрували in vacuo з утворенням неочищеного продукту у залишковому NMP. продукт використовували без подальшого очищення.

MS ES⁺: 295 (M-^tBu)

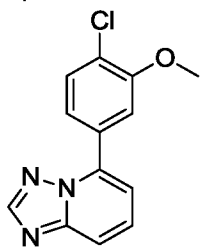
Етап 3:

Розчин трет-бутил (5-(6-ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (127 мг, 0,362 ммоль) та HCl (4M у діоксані, 1 мл, 4,00 ммоль) нагрівали до 50 °С впродовж 24 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили SCX-2, помістивши та промиваючи MeOH, потім елюючи 2M NH₃ у MeOH. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м.ч. 2,41 (с, 3H) 6,65-6,70 (м, 1H) 6,72-6,77 (м, 1H) 7,86-7,93 (м, 1H) 7,98-8,13 (м, 2H)

MS ES⁺ = 251

Приклад 213: 5-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин



Етап 1:

Мікрохвильову ампулу, що містить 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (CAS 143329-58-2, 0,100 г, 0,505 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,029 г, 0,025 ммоль), карбонат натрію (0,107 г, 1,010 ммоль) та 2-хлор-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол (CAS 1443151-85-6, 0,141 г, 0,555 ммоль) у діоксані (2 мл) та воді (0,5 мл), дегазували та опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 20 хвил. Реакцію відфільтрували через целіт та фільтраційний осад промили MeOH та ДМСО. Фільтрат об'єднали та концентрували in vacuo для одержання розчину ДМСО, з якого очистили неочищений продукт обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-хлорфенолу.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,26-7,45 (м, 2H) 7,53 (д, J=8 Гц, 1H) 7,68 (д, J=2 Гц, 1H) 7,72-7,81 (м, 1H) 7,88 (д, J=8 Гц, 1H) 8,55 (с, 1H) 9,65 (шир. с, 1H)

MS ES⁺: 246

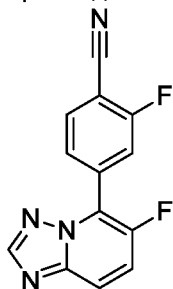
Етап 2:

До перемішуваної суспензії 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-хлорфенолу (0,050 г, 0,204 ммоль) у NMP (1 мл) додали гідрид натрію (60 % дисперсію у мінеральному маслі, 4,88 мг, 0,122 ммоль). Через пару хвилин реакційна суміш розчинилась, та додали йодометан (0,016 мл, 0,254 ммоль). Через 1 год. додали додатково гідрид натрію (60 % дисперсію у мінеральному маслі, 4,88 мг, 0,122 ммоль) та йодометан (0,016 мл, 0,254 ммоль) та реакцію перемішували ще впродовж 80 хвил. Реакцію призупинили NaHCO_3 (5 мл) та двічі екстрагували DCM. Органічні фази об'єднали та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 3,95 (с, 3H) 7,47 (д, $J=7$ Гц, 1H) 7,63 (с, 2H) 7,73-7,84 (м, 2H) 7,86-7,95 (м, 1H) 8,56 (с, 1H)

MS ES^+ : 260

Приклад 214: 2-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

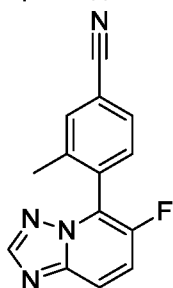


Розчин 6-фтор-5-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 18, 0,095 г, 0,361 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,026 г, 0,036 ммоль), Na_2CO_3 (0,115 г, 1,084 ммоль) та (4-ціано-3-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 843663-18-3) у діоксані (1,0 мл) та воді (0,2 мл) нагрівали до 100°C у мікрохвильовому реакторі впродовж 1 год. Реакцію розвели EtOAc , промили водою, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 7,84-7,91 (м, 2H) 7,92-8,05 (м, 3H) 8,48 (с, 1H)

MS ES^+ : 257

Приклад 215: 4-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил

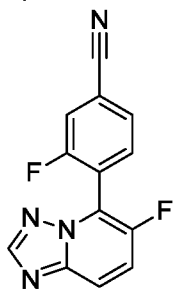


Приготовлено за описом для 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Приклад 214) з 6-фтор-5-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 18) та (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 2,20 (с, 3H) 7,63-7,70 (м, 1H) 7,75-7,81 (м, 1H) 7,86-7,93 (м, 2H) 7,93-8,00 (м, 1H) 8,44 (с, 1H)

MS ES^+ : 253

Приклад 216: 3-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

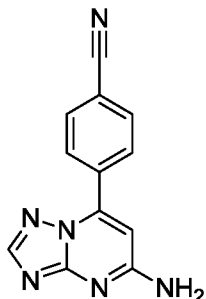


Приготовлено за описом для 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Приклад 214) з 6-фтор-5-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 18) та (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) з утворенням титильної сполуки.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.ч. 7,53-7,72 (м, 3H) 7,80-7,93 (м, 2H) 8,33 (с, 1H)

MS ES⁺: 257

Приклад 217: 4-{5-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}бензонітрил



Етап 1:

10 Розчин трет-бутил карбамату (0,928 г, 7,92 ммоль) у DMF (10 мл) обробили NaN (60 % у мінеральному маслі, 0,317 г, 7,92 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Додали його до розчину 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)бензонітрилу (Проміжний продукт 9, 1,35 г, 5,28 ммоль) у DMF (10 мл) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакцію розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили

15 флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням трет-бутил (7-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл)карбамату.

MS ES⁺: 281 (M⁺Bu)

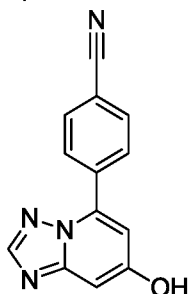
Етап 2:

20 Розчин трет-бутил (7-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-іл)карбамату (650 мг, 1,933 ммоль) та HCl (4M розчин у діоксані, 4 мл, 16,00 ммоль) у діоксані (6 мл) нагрівали до 50 °C впродовж ночі. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок розтерли з MeOH. Отриманий осад відфільтрували та фільтрат концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі, потім 0-25 % MeOH у EtOAc на основному силікагелі). продукт далі очистили флеш-хроматографією (0-20 % MeOH у EtOAc на основному силікагелі) з утворенням титильної сполуки.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,63 (с, 1H) 7,41 (с, 2H) 8,03-8,11 (м, 2H) 8,13-8,21 (м, 3H)

MS ES⁺: 237

Приклад 218: 4-{7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

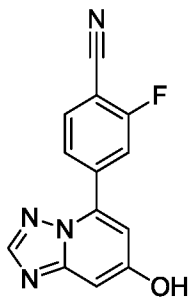


30 У реакційну ампулу помістили 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил (Проміжний продукт 8, 0,15 г, 0,589 ммоль), KOH (0,036 г, 0,648 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,022 г, 0,024 ммоль) та ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (CAS 564483-19-8, 0,020 г, 0,047 ммоль). Додали 1,4-діоксан (0,5 мл) та воду (0,5 мл) та ампулу продули аргоном, запаяли та нагрівали при 100 °C у нагрівальному блоці впродовж 2 год. Реакцію припинили нагрівати та розділили між EtOAc та водою. Отриману емульсію/осад у водному шарі відфільтрували та об'єднали з органічним екстрактом, розчинили у DMSO та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титильної сполуки.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,99 (с, 2H) 8,04 (д, J=8 Гц, 2H) 8,17 (д, J=8 Гц, 2H) 8,29 (с, 1H) 10,75-11,75 (шир. с, 1H)

MS ES⁺: 237

Приклад 219: 2-Фтор-4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

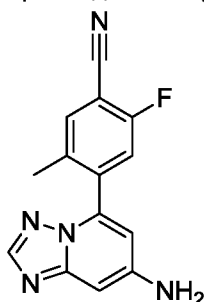


Приготовлено за описом для 4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Приклад 218) з 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Проміжний продукт 10).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 6,98-7,10 (м, 2H) 8,00-8,08 (м, 1H) 8,09-8,16 (м, 1H) 8,18-8,25 (м, 1H) 8,32 (с, 1H) 10,5-12,0 (шир., с, 1H)

MS ES^+ : 255

Приклад 220: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метил-бензонітрил



Етап 1:

У висушену у печі мікрохвильову ампулу помістили 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрил (CAS 916792-13-7, 0,20 г, 0,934 ммоль) та продули аргоном. Додали THF (0,5 мл) та ампулу охолодили у сухому льоді/ацетоні (-78°C), потім додали хлорид ізопропілмагнію літію (1,3М розчин у THF, 0,791 мл, 1,028 ммоль) та перемістили ампулу у ванну з льодом на 40 хвил. Додали хлорид цинку (1,9М у розчин 2-метилТНФ, 0,5 мл, 0,950 ммоль). У окрему висушену у печі колбу помістили 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 2, 0,141 г, 0,748 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,027 г, 0,023 ммоль), потім продули аргоном. Через 30 хвил. додали THF (5 мл), через шприц додали розчин Грін'яра/органоцинковий розчин та суміш нагрівали до 50°C впродовж 2,5 год. Суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували *in vacuo* та отриманий залишок розділили між EtOAc та насиченим водним розчином тартрату калію-натрію. Органічну фазу промили сольовим розчином. Водну фазу далі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушили (MgSO_4) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-50 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 2,09 (с, 3H) 7,50 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,79 (д, $J=10$ Гц, 1H) 8,04 (д, $J=7$ Гц, 1H) 8,25 (д, $J=2$ Гц, 1H) 8,55 (с, 1H)

MS ES^+ : 287

Етап 2:

30 4-(7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил (0,149 г, 0,520 ммоль), Ксантифос (0,030 г, 0,052 ммоль), Cs_2CO_3 (0,339 г, 1,039 ммоль) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,024 г, 0,026 ммоль) помістили у колбу, яку потім продули аргоном, та додали діоксан (5 мл). Суміш орошали аргоном впродовж 5 хвил., потім додали бензофенон імін (CAS 1013-88-3, 0,1 мл, 0,596 ммоль) та продовжили зрошення ще впродовж 5 хвил. перед нагріванням суміші до 90°C впродовж 7 год. Суміш охолодили до кімнатної температури, розвели діетиловим ефіром та відфільтрували через картридж фазового сепаратору. Твердий залишок далі промили ефіром та фільтрат концентрували до одержання неочищеного продукту, такого як масло. Його очистили флеш-хроматографією (0-60 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням 4-(7-((дифенілметил)аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. 1,93 (с, 3H) 6,70 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,16 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,27-7,61 (м, 9H) 7,71-7,89 (м, 3H) 8,25 (с, 1H)

MS ES^+ : 432

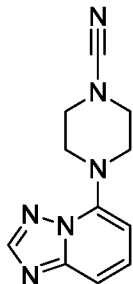
Етап 3:

4-(7-((Дифенілметилен)аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-5-метил-бензонітрил (173 мг, 0,401 ммоль) розчинили у THF (5 мл). Додали HCl (2М водн., 1 мл, 2,000 ммоль) та суміш перемішували у аргоні впродовж 1,5 год. Суміш концентрували in vacuo для видалення THF та матеріал розділили між насиченим (водн.) розчином K₂CO₃ та EtOAc. Водну фазу розділили та твердий осад, що містить органічну фазу, відфільтрували через фазовий сепаратор, тверду фазу промили водою та EtOAc. Відфільтровану органічну фазу промили сольовим розчином та висушили (MgSO₄). Процес екстрагування повторили на твердій фазі та екстракти об'єднали та концентрували. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-10 % MeOH у DCM на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м.ч. 2,15 (с, 3H) 6,62 (д, J=2 Гц, 1H) 6,72 (д, J=2 Гц, 1H) 7,46 (д, J=9 Гц, 1H) 7,78 (д, J=6 Гц, 1H) 8,05 (с, 1H)

MS ES⁺: 268

Приклад 221: 4-{{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперазин-1-карбонітрил

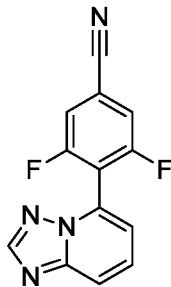


До перемішаного розчину 5-(піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 19, 0,100 г, 0,492 ммоль) у DCM (1 мл) додали NaHCO₃ (0,083 г, 0,984 ммоль) у воді (0,5 мл). Двофазну суміш швидко перемішували та до неї додали ціаністий бромід [3,0М у DCM] (0,197 мл, 0,590 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш розвели водою та двічі екстрагували DCM. Органічні сполуки об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 3,41-3,59 (м, 8H) 6,63 (д, J=8 Гц, 1H) 7,48 (д, J=8 Гц, 1H) 7,59-7,68 (м, 1H) 8,48 (с, 1H)

MS ES⁺: 229

Приклад 222: 3,5-Дифтор-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

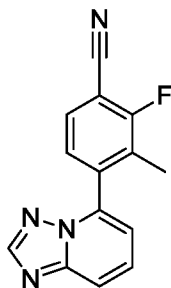


Запаяну ампулу, що містить 5-(триметилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин (Проміжний продукт 20, 0,15 г, 0,532 ммоль), йодид міді (I) (0,005 г, 0,027 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,031 г, 0,027 ммоль) та 4-бром-3,5-дифторбензонітрил (CAS 123688-59-5, 0,128 г, 0,585 ммоль), розчинені у NMP (2 мл), опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 20 хвил. Реакційну суміш обробили (водн.) розчином KF (10 t % мас.) з перемішуванням впродовж 1 год. Суміш розвели у EtOAc, відфільтрували через фільтруючий агент та промили водою, потім сольовим розчином. Розчинник видалили in vacuo та неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.ч. 7,29 (д, J=7 Гц, 1H) 7,56-7,65 (м, 2H) 7,67-7,75 (м, 1H) 7,84-7,91 (м, 1H) 8,30 (с, 1H)

MS ES⁺: 257

Приклад 223: 2-Фтор-3-метил-4-{{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил

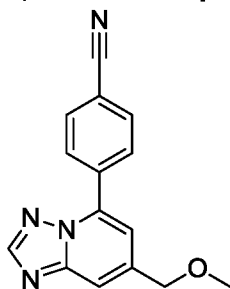


Приготовлено за описом для 3,5-дифтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу
Приклад 222 з 5-(триметилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 20) та 4-
бром-2-фтор-3-метилбензонітрилу (CAS 1114546-30-3).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м.ч. 2,05 (д, $J=2$ Гц, 3H) 7,12 (д, $J=7$ Гц, 1H) 7,42 (д, $J=8$ Гц, 1H)
7,66-7,80 (м, 2H) 7,83-7,90 (м, 1H) 8,31 (с, 1H)

MS ES^+ : 253

Приклад 224: 4-[7-(Метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил

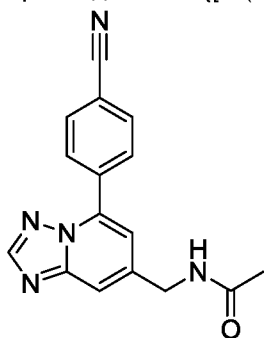


10 До розчину 4-(7-(гідроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу (Приклад 39,
0,107 г, 0,428 ммоль) у сухому THF (2,5 мл) у азоті додали гідрид натрію, 60 % мас. у
мінеральному маслі (0,026 г, 0,641 ммоль). Через 10 хвил. додали йодометан (0,040 мл, 0,641
ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі у азоті впродовж 3 днів. Реакційну
15 суміш розділили між водою та EtOAc та відділили. Водну фазу далі екстрагували EtOAc.
Об'єднані органічні речовини висушили (фазовий сепаратор) та випарювали досуха.
Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (основний спосіб
ацетонітрил/вода) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 3,41 (с, 3H) 4,64 (с, 2H) 7,37-7,46 (м, 1H) 7,83 (с, 1H) 8,07
(д, $J=8$ Гц, 2H) 8,23 (д, $J=8$ Гц, 2H) 8,55 (с, 1H)

MS ES^+ : 265

20 Приклад 225: N-[[5-(4-Ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил]ацетамід

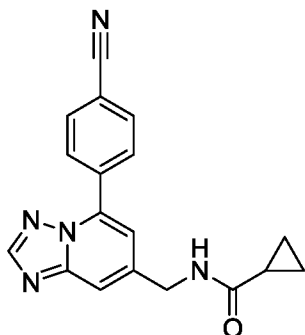


Розчин 4-(7-(амінометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрилу (Проміжний
25 продукт 21, 0,040 г, 0,160 ммоль) та TEA (0,067 мл, 0,481 ммоль) у DCM (2,0 мл) обробили
ацетил хлоридом (0,034 мл, 0,481 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж
1 год. Реакційну суміш нанесли на картридж Strata, заправлений DCM. У результаті елюювання
0,5 М NH_3 у EtOH отримали неочищений продукт, який далі очистили обернено-фазовою
препаративною ВЕРХ (основний спосіб ацетонітрил/вода) з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 1,95 (с, 3H) 4,47 (д, $J=6$ Гц, 2H) 7,41 (с, 1H) 7,72 (с, 1H)
30 8,08 (д, $J=8$ Гц, 2H) 8,22 (д, $J=9$ Гц, 2H) 8,53 (с, 2H)

MS ES^+ : 292

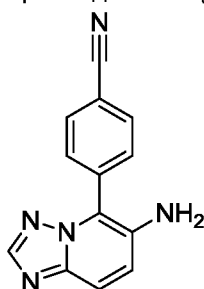
Приклад 226: N-[[5-(4-Ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил]-
циклопропанкарбоксамід



Приготовлено за описом для N-([5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил)ацетаміду Приклад 225 з Проміжного продукту 21 та циклопропіл-карбоніл хлориду (CAS 4023-34-1).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.ч. (0,78-0,98 (м, 4H) 1,66-1,80 (м, 1H) 4,61 (с, 2H) 7,34-7,42 (м, 1H) 7,71 (с, 1H) 7,95 (д, $J=8$ Гц, 2H) 8,21 (д, $J=9$ Гц, 2H) 8,44 (с, 1H)
MS ES⁺: 318

Приклад 227: 4-{6-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



10 Етап 1:

Суспензію 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (CAS 356560-80-0, 0,5 г, 2,52 ммоль), трет-бутил-карбамату (CAS 4248-19-5, 0,592 г, 5,05 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,185 г, 0,202 ммоль), Cs_2CO_3 (1,645 г, 5,05 ммоль) та Ксантифосу (0,234 г, 0,404 ммоль) у діоксані (8,5 мл) дегазували та двічі заповнювали азотом. Реакцію нагрівали до 100 °С впродовж 40 год. Реакцію охолодили та розділили між EtOAc та водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-70 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням трет-бутил [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл-карбамату.

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ м.ч. 1,57 (s, 9H) 6,57-6,71 (м, 1H) 7,34-7,40 (м, 1H) 7,70-7,78 (м, 1H) 8,31 (с, 1H) 9,14-9,25 (м, 1H)
MS ES⁺: 179 (M-^tBu)

Етап 2:

20 Розчин трет-бутил [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл-карбамату (250 мг, 1,067 ммоль) та NBS (190 мг, 1,067 ммоль) у оцтовій кислоті (3,5 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 20 хвил. Реакцію призупинили та підвищили основність NaHCO_3 та двічі екстрагували EtOAc. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-аміну.

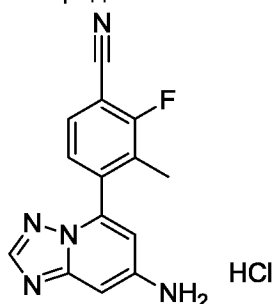
30 MS ES⁺: 213

Етап 3:

35 Суспензію 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-аміну (0,073 г, 0,343 ммоль), (4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 126747-14-6, 0,055 г, 0,377 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,025 г, 0,034 ммоль) та Na_2CO_3 (0,073 г, 0,685 ммоль) у діоксані (1 мл) та воді (0,2 мл) нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 1 год. Реакцію розвели EtOAc, промили водою, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

40 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.ч. 5,17 (с, 2H) 7,38 (д, $J=10$ Гц, 1H) 7,67 (д, $J=10$ Гц, 1H) 7,83 (д, $J=8$ Гц, 2H) 8,01 (д, $J=8$ Гц, 2H) 8,14 (с, 1H)
MS ES⁺: 236

Приклад 228: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-3-метил-бензонітрил
гідрохлорид

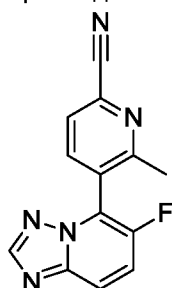


Приготовлено за описом для Прикладу 2209 (4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрилу) з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) та 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрилу (CAS 1114546-30-3) без вільної основи титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,08 (д, J=2 Гц, 3H) 6,77-6,85 (м, 2H) 7,22 (с, 2H) 7,48-7,58 (м, 1H) 7,93-8,03 (м, 1H) 8,76 (с, 1H)

MS ES⁺: 268

Приклад 229: 5-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил



Етап 1:

Суспензію 6-фтор-5-іод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 18, 0,2 г, 0,760 ммоль), (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти (CAS 899436-71-6, 0,125 г, 0,913 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,056 г, 0,076 ммоль) та Na₂CO₃ (0,161 г, 1,521 ммоль) у діоксані (2 мл) та воді (0,5 мл) нагрівали до 100 °C впродовж 0,5 год. Реакцію розділили між EtOAc та водою. Органічну фазу зібрали, промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 6-фтор-5-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину.

MS ES⁺: 229

Етап 2:

Розчин 6-фтор-5-(2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (0,103 г, 0,451 ммоль) та m-CPBA (0,117 г, 0,677 ммоль) у DCM (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 36 год. Реакцію розвели DCM, промили бікарбонатом, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням неочищеного 3-(6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-метилпіридин-1-оксиду, який безпосередньо використовували у наступній реакції.

MS ES⁺: 245

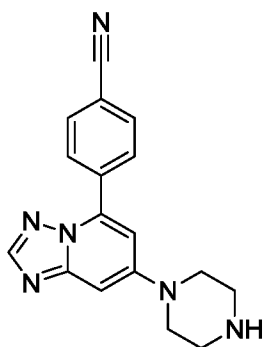
Етап 3:

Розчин 3-(6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-метилпіридин-1-оксиду (0,055 г, 0,225 ммоль), TMS-CN (0,091 мл, 0,676 ммоль) та TEA (0,063 мл, 0,450 ммоль) у ацетонітрилі (2 мл) нагрівали до 110 °C впродовж 3 днів. Реакцію охолодили до кімнатної температури та розділили між DCM та водою. Водну фазу далі екстрагували DCM. Органічні фази об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,35 (с, 3H) 7,95-8,07 (м, 1H) 8,10-8,22 (м, 2H) 8,32 (д, J=8 Гц, 1H) 8,56 (с, 1H)

MS ES⁺: 254

Приклад 230: 4-{7-(Піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



Етап 1:

Суміш 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Проміжний продукт 8, 0,223 г, 0,876 ммоль), трет-бутил піперазин-1-карбоксилату (CAS 57260-71-6, 0,326 г, 1,751 ммоль), X-Phos (0,042 г, 0,088 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,040 г, 0,044 ммоль) та Cs₂CO₃ (0,571 г, 1,751 ммоль) дегазували (цикли вакуум/азот) та нагрівали у запаяній ампулі при 130 °С впродовж 4 год. Реакцію розвели EtOAc та відфільтрували через Целіт. Фільтрат промили насиченим бікарбонатом натрію, потім сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO₂) з утворенням трет-бутил 4-(5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)піперазин-1-карбоксилату.

MS ES⁺: 405

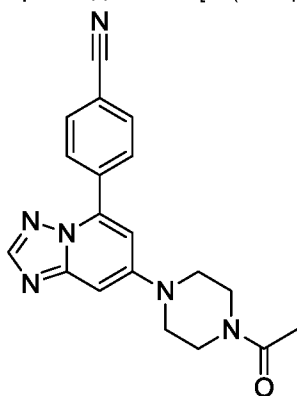
Етап 2:

Суміш трет-бутил 4-(5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)піперазин-1-карбоксилату (0,192 г, 0,475 ммоль), HCl, 4M у діоксані (0,593 мл, 2,374 ммоль) та EtOH 1 мл перемішували при кімнатній температурі впродовж 28 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo, розвели насиченим (водн.) NaHCO₃ та двічі екстрагували DCM. Органічні сполуки об'єднували, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений матеріал очистили SCX-2, помістивши та промиваючи 5 % EtOH/DCM та елюючи з використанням розчину 2M NH₃ у MeOH. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 3,15-3,27 (м, 4H) 3,56-3,78 (м, 4H) 7,16 (д, J=2 Гц, 1H) 7,33 (д, J=3 Гц, 1H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2H) 8,22 (д, J=9 Гц, 2H) 8,31 (с, 1H) 9,31 (шир. с, 1H)

MS ES⁺: 305

Приклад 231: 4-[7-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил

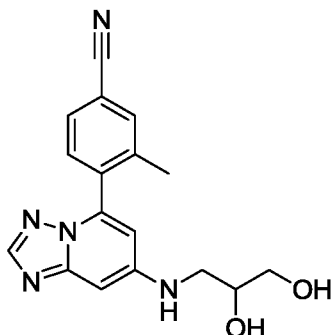


Розчин 4-(7-(піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрилу (Приклад 230, 0,095 г, 0,312 ммоль) та TEA (0,087 мл, 0,624 ммоль) у сухому DCM (3,121 мл) у азоті обробили ацетил хлоридом (0,044 мл, 0,624 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакцію нанесли на картридж Strata та спочатку елюювали EtOH, потім 1:1 2M NH₃ у MeOH/EtOH. Обидва елюенти містили продукт та їх об'єднали, концентрували та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ (основний спосіб ацетонітрил/вода) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.ч. 2,09 (с, 3H) 3,35-3,50 (м, 4H) 3,62-3,74 (м, 4H) 6,94 (д, J=3 Гц, 1H) 7,07 (д, J=2 Гц, 1H) 7,92 (д, J=8 Гц, 2H) 8,11-8,17 (м, 3H)

MS ES⁺: 347

Приклад 232: 4-[7-[(2,3-Дигідроксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]-3-метилбензонітрил



Етап 1:

У реакційну ампулу, що містить 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрил (Проміжний продукт 24, 0,100 г, 0,372 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,017 г, 0,019 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,018 г, 0,037 ммоль) та Cs_2CO_3 (0,243 г, 0,744 ммоль) у діоксані (2 мл), додали (2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанамін (CAS 22195-47-7, 0,146 г, 1,116 ммоль). Реакційну ампулу дегазували азотом впродовж 5 хвил. та потім нагрівали у запаяній трубці при 110 °C у атмосфері азоту впродовж 19 год. Реакції дали остудитися та абсорбували на фільтруючому агенті. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 4-(7-(((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрилу.

MS ES⁺: 364

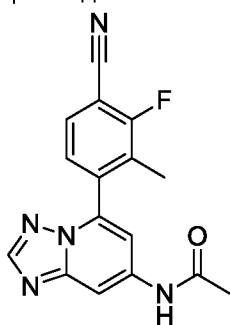
Етап 2:

До перемішаного розчину 4-(7-(((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрилу (0,133 г, 0,366 ммоль) у MeOH (3 мл)/воді (0,5 мл) додали моногідрат р-толуолсульфонові кислоти (0,017 г, 0,091 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 хвил. та нагрівали до 100 °C впродовж 65 год. Додали HCl (1,18 S.G., 37 %, 0,301 мл, 3,66 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш обробили водн. NaOH (10 %, 2 мл) до одержання основності (pH~12). Насичений водн. NaHCO_3 (~3 мл) додавали до pH~9. Розчинник видалили in vacuo та отриманий залишок перемістили у ДМСО (4 мл). Суспензію обробляли ультразвуком в ультразвуковій ванні та потім відфільтрували. Отриманий фільтрат очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,12 (с, 3H) 2,98-3,11 (м, 1H) 3,27-3,35 (прихов., м, 1H) 3,36-3,49 (м, 2H) 3,66-3,77 (м, 1H) 4,61-4,75 (м, 1H) 4,88-4,95 (м, 1H) 6,56 (д, J=2 Гц, 1H) 6,65 (д, J=2 Гц, 1H) 6,72-6,79 (м, 1H) 7,60 (д, J=8 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8 Гц, 1H) 7,90 (с, 1H) 8,03 (с, 1H)

MS ES⁺: 324

Приклад 233: N-[5-(4-Ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід

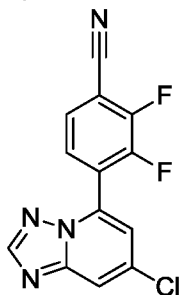


Суспензію 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил гідрохлориду (Приклад 228, 96 мг, 0,316 ммоль) у DCM (5 мл) та піридину (0,5 мл, 6,18 ммоль) охолодили у льоді. Краплями додали ацетил-хлорид (0,034 мл, 0,474 ммоль). Реакції дали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 17 год. Суміш концентрували in vacuo, потім додали 2N HCl (6 мл). Залишок розділили між EtOAc та водою. Водну частину далі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промили насиченим (водн.) розчином бікарбонату натрію, потім сольовим розчином, висушили (MgSO_4) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок перекристалізували з мінімальної кількості EtOH з утворенням титульної сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,97-2,09 (м, 3H) 2,16 (с, 3H) 7,26 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,51-7,61 (м, 1H) 7,92-8,03 (м, 1H) 8,25 (д, $J=2$ Гц, 1H) 8,37 (с, 1H) 10,59 (с, 1H)

MS: ES^+ : 310

Приклад 234: 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил



5

Висушений у печі колбі дали остигнутися у N_2 , потім наповнили її 4-бром-2,3-дифторбензонітрилом (CAS: 126163-58-4, 0,488 г, 2,239 ммоль) та продули азотом. Додали THF (1 мл) та розчин охолодили у суміші лід/сіль. Повільно додавали хлорид ізопропілмагнію літію (розчин THF) (1,894 мл, 2,462 ммоль). Реакцію перемішували при -15°C впродовж ще 45 хвил. Додали хлорид цинку. Висушений у печі мікрохвильовій трубці дали остигнутися у азоті, потім її наповнили 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридином (Проміжний продукт 2, 379 мг, 2,015 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)-паладієм(0) (0,065 г, 0,056 ммоль) та ще раз продули азотом. Додали THF (5 мл). Розчин шприцом перемістили у першу колбу, залишивши невелику кількість нерозчинного матеріалу. Потім реакцію нагрівали до 50°C впродовж 5 год. Реакцію охолодили до кімнатної температури та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок розділили між EtOAc та насиченим водним розчином тартрату калію-натрію. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили (MgSO_4) та концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-40 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням титильної сполуки.

10

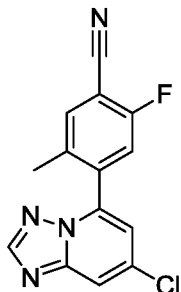
15

20

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,68 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,82-7,93 (м, 1H) 8,00-8,09 (м, 1H) 8,31 (д, $J=2$ Гц, 1H) 8,60 (с, 1H)

MS ES^+ : 291

Приклад 235: 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метил-бензонітрил



25

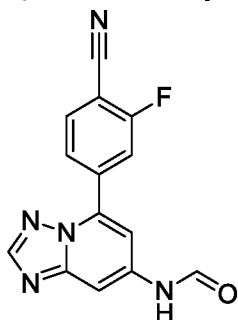
Приготовлено за описом для Прикладу 234 (4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрилу) з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) та 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрилу (CAS 916792-13-7).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 2,09 (с, 3H) 7,50 (д, $J=2$ Гц, 1H) 7,75-7,83 (м, 1H) 8,00-8,07 (м, 1H) 8,24 (д, $J=2$ Гц, 1H) 8,55 (с, 1H)

30

MS ES^+ : 287

Приклад 236: N-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід

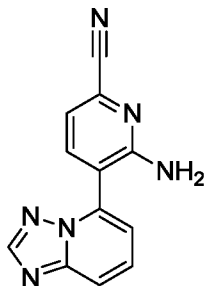


До перемішаного оцтового ангідриду (0,324 мл, 3,44 ммоль) додали краплями мурашину кислоту (0,161 мл, 4,19 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С у запаяній ампулі впродовж 2 год. Реакційну суміш охолодили у льоді та до перемішаної суміші додали 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрил (Приклад 146, 0,100 г, 0,395 ммоль) як суспензію у THF (2 мл). Реакційну ампулу запаяли та нагрівали при 60 °С впродовж 18 год. Реакції дали остудитися до кімнатної температури, вилили у насичений (водн.) NaHCO₃ та потім відфільтрували. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,49 (д, J=2 Гц, 1H) 7,95-8,25 (м, 4H) 8,45-8,55 (м, 2H) 10,6-10,9 (шир. м, 1H)

MS ES⁺: 282

Приклад 237: 6-Аміно-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил



Етап 1:

У запаяну ампулу, що містить йодид міді (І) (0,004 г, 0,019 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,022 г, 0,019 ммоль) та 6-хлор-3-йодопіридин-2-амін (CAS 800402-06-6, 0,096 г, 0,377 ммоль) у азоті, додали розчин 5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 4, 0,150 г, 0,367 ммоль) у NMP (2 мл). Реакційну суміш опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 20 хвил. Реакційну суміш очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням 3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-6-хлорпіридин-2-аміну.

MS ES⁺: 246

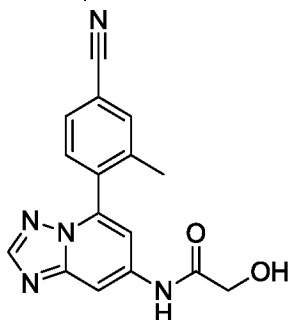
Етап 2:

Суспензію/розчин 3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-6-хлорпіридин-2-аміну (0,044 г, 0,179 ммоль), диціаногинку (0,021 г, 0,179 ммоль), цинку (0,001 г, 0,021 ммоль), dppf (0,008 г, 0,014 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (0,006 мг, 7,16 мкмоль) у DMA (4 мл) опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 30 хвил., потім при 150 °С впродовж 60 хвил. Реакційну суміш відфільтрували через вхідний фільтр у колонці PTFE (пористість 0,2 мкм) та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,53 (с, 2H) 7,21-7,30 (м, 2H) 7,70-7,80 (м, 2H) 7,89-7,95 (м, 1H) 8,46 (с, 1H)

MS ES⁺: 237

Приклад 238: N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідроксиацетамід

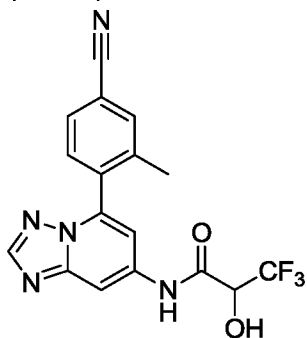


До перемішаного розчину 2-хлор-2-оксоетил-ацетату (CAS 13831-31-7, 0,086 мл, 0,802 ммоль) у NMP (2 мл) додали 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрил (Приклад 209, 0,100 г, 0,401 ммоль) та піридин (0,130 мл, 1,605 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo (для видалення надлишку піридину) та помістили на раніше врівноважений картридж SCX-2. Її

промили MeOH та елюювали 2M NH₃ у MeOH. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,13 (с, 3H), 4,10 (д, J=3 Гц, 2H), 5,87 (с, 1H), 7,55 (д, J=2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,32-8,44 (м, 2H), 10,35 (с, 1H)
MS ES⁺: 308

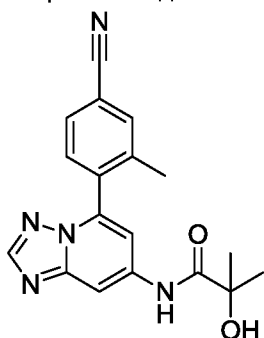
Приклад 239: N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанамід



До перемішаного розчину 3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанової кислоти (CAS 684-07-1, 0,116 г, 0,802 ммоль) у безводному THF (2 мл) додали трифосген (0,286 г, 0,963 ммоль). Реакційну суміш перемішували у азоті при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. До реакційної суміші додали активоване вугілля (0,005 г, 0,401 ммоль) та реакцію перемішували ще впродовж 1,5 год. Реакційну суміш випарили досуха, залишок перемістили у NMP (1,5 мл) та пропустили через фільтр PTFE у перемішуваний розчин 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрилу (Приклад 209, 0,100 г, 0,401 ммоль), розчинений у NMP (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовому реакторі при 70 °C впродовж 60 хвил. Додали MeOH (3 мл) та реакцію концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,13 (с, 3H), 4,82-4,98 (м, 1H), 7,58 (д, J=2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,34-8,43 (м, 2H), 10,75 (с, 1H)
MS ES⁺: 376

Приклад 240: N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідрокси-2-метилпропанамід



Етап 1:

До перемішаного розчину 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-іл ацетату (CAS 40635-66-3, 0,115 мл, 0,802 ммоль) у NMP (2 мл) додали 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрил (Приклад 209, 0,100 г, 0,401 ммоль) та піридин (0,130 мл, 1,605 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвил. Додали ще 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-іл-ацетату (CAS 40635-66-3, 0,115 мл, 0,802 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Неочищену реакційну суміш очистили на пряму колонковою хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 1-((5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-іл-ацетату.

MS ES⁺: 378

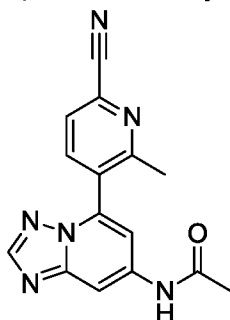
Етап 2:

До перемішаного розчину 1-((5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-іл-ацетату (0,092 г, 0,244 ммоль) у THF (1,5 мл) та воді (0,5 мл) додали гідроксид літію (0,012 г, 0,488 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,25 год. рН реакції довели до ~5 за допомогою водного HCl (10 %, ~2 мл) та концентрували in vacuo. Залишок перевели у ДМСО (2 мл), відфільтрували та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР: (400 МГц, CD₃CN) δ м.ч. 1,46 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 3,94 (с, 1H), 7,26 (д, J=2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,31 (д, J=2 Гц, 1H), 9,34 (с, 1H)

MS ES⁺: 336

Приклад 241: N-[5-(6-Ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід

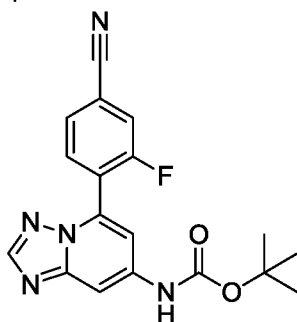


Суміш 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрилу (Приклад 20, 2,38 г, 8,82 ммоль), ацетаміду (CAS 30-35-5, 1,043 г, 17,65 ммоль), Cs₂CO₃ (5,75 г, 17,65 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,323 г, 0,353 ммоль) та дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,337 г, 0,706 ммоль) у діоксані (29 мл) дегазували (цикли вакуум/азот) у запаяних ампулах 2 × 20 мл та нагрівали у піщаній ванні при 130 °C впродовж 4 год. Додали Pd₂(dba)₃ (0,300 г) та X-Phos (0,300 г), реакцію дегазували та нагрівали при 130 °C впродовж 1 год. Реакцію відфільтрували через целіт та розділили між 2:1 EtOAc/THF та водою. Шари розділили та водну фазу далі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні речовини промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та випарили досуха. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (40-100 % EtOAc у петролейному ефірі, потім 0-5 % MeOH у EtOAc на основному силікагелі). Отриманий залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,16 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 7,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,07-8,13 (м, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,26 (д, J=2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,61 (с, 1H)

MS ES⁺: 293

Приклад 242: трет-Бутил N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат



Етап 1:

Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) та (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) з утворенням 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-фторбензонітрилу.

MS ES⁺: 273

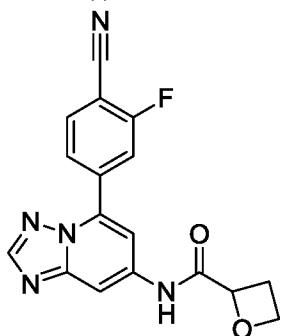
Етап 2:

Приготовлено за описом для трет-бутил N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамату (Проміжний продукт 11) з 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-фторбензонітрилу з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₂Cl₂) δ м.ч. 1,58 (с, 9H), 7,08 (шир. с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,84-7,97 (м, 2H), 8,25 (с, 1H)

MS ES⁺: 354

Приклад 243: N-[5-(4-Ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-2-карбоксамід

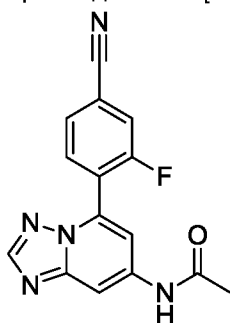


Розчин 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-фторбензонітрилу (Приклад 146, 0,100 г, 0,395 ммоль), TEA (0,110 мл, 0,790 ммоль), HATU (0,180 г, 0,474 ммоль) та оксетан-2-карбонової кислоти (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) у NMP (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Додали ще оксетан-2-карбонової кислоти (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) та HATU (0,075 г, 0,197 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 18 год. Додали ще оксетан-3-карбонової кислоти (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) та HATU (0,075 г, 0,197 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 18 год. Реакційну суміш погасили (водним) насиченим NaHCO₃ та екстрагували у DCM. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,61-2,75 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 1H), 4,62-4,76 (м, 2H), 5,13-5,25 (м, 1H), 7,92 (д, J=2 Гц, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,15-8,27 (м, 2H), 8,44 (д, J=2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,54 (с, 1H)

MS ES⁺: 338

Приклад 244: N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід

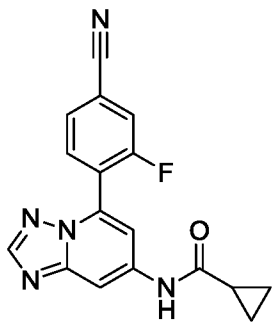


Приготовлено за описом для Прикладу 242 з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2), (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) та ацетаміду (CAS 30-35-5) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,15 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,91-8,05 (м, 2H), 8,14 (д, J=10 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H)

MS ES⁺: 296

Приклад 245: N-[5-(4-Ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-циклопропанкарбоксамід

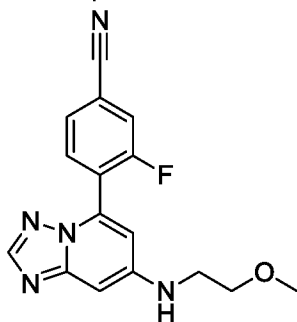


Приготовлено за описом для Прикладу 242 з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2), (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) та циклопропанкарбоксаміду (CAS 6228-73-5) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 0,85-0,96 (м, 4H), 1,80-1,89 (м, 1H), 7,45 (д, J=2 Гц, 1H), 7,92-7,97 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,14 (д, J=10 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 10,88 (с, 1H)

MS ES⁺: 322

Приклад 246: 3-Фтор-4-{7-[(2-метоксиетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил



Етап 1:

Приготовлено за описом для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрилу (Проміжний продукт 8) з 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) та (4-ціано-2-фторфеніл)боронової кислоти (CAS 1150114-77-4) з утворенням 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-фторбензонітрилу.

MS ES⁺: 273

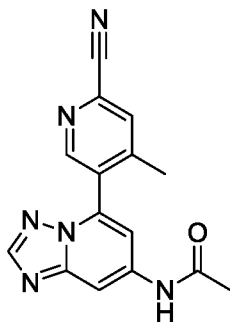
Етап 2:

Суспензію 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-фторбензонітрилу (0,15 г, 0,550 ммоль), 2-метоксиетанаміну (CAS 109-85-3, 0,096 мл, 1,100 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,020 г, 0,022 ммоль), Cs₂CO₃ (0,358 г, 1,100 ммоль) та дициклогексил(4'-етил-2',6'-діізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,005 г, 0,011 ммоль) у діоксані (2 мл) дегазували та двічі заповнювали N₂. Реакцію запаляли та нагрівали до появи конденсації впродовж 5 днів. Реакцію розвели EtOAc, промили водою та потім сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі). Залишок далі очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 3,32-3,39 (м, 5H), 3,53-3,58 (м, 2H), 6,62 (д, J=2 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2 Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 1H), 7,87-7,98 (м, 2H), 8,03-8,14 (м, 2H)

MS ES⁺: 312

Приклад 247: N-[5-(6-Ціано-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід



Етап 1:

Суспензію 5-бром-4-метилпіридин-2-карбонітрилу (CAS 886364-86-9, 5,0 г, 25,4 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,928 г, 1,269 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (9,02 г, 35,5 ммоль) та ацетату калію (4,98 г, 50,8 ммоль) у сухому ДМСО (34 мл) дегазували (цикли вакуум/азот) та нагрівали азотом при 90 °С впродовж 6 год. Реакцію розділили між EtOAc та сольовим розчином та відділили. Водну частину далі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні речовини промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (0-30 % EtOAc у гептані на SiO_2) з утворенням 4-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу.

MS ES⁺: 245

Етап 2:

Суміш 4-метил-5-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (0,575 г, 2,356 ммоль), 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (Проміжний продукт 2) (0,403 г, 2,141 ммоль), карбонату натрію (0,295 г, 2,78 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,078 г, 0,107 ммоль) у діоксані (6 мл) та воді (1,2 мл) нагрівали із зворотним холодильником у азоті впродовж 4 год. Реакцію концентрували in vacuo, розвели розчином NaHCO_3 , екстрагували DCM, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (50-80 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO_2) з утворенням 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-4-метилпіридин-2-карбонітрилу.

MS ES⁺: 270

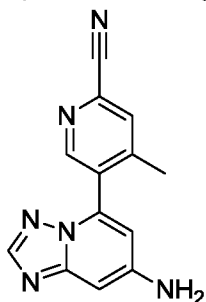
Етап 3:

У запаяній ампулі дегазували (цикли вакуум/азот) суміш 5-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-4-метилпіколінонітрилу (0,34 г, 1,261 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,060 г, 0,126 ммоль), Cs_2CO_3 (0,822 г, 2,52 ммоль), ацетаміду (CAS 30-35-5, 0,149 г, 2,52 ммоль) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,058 г, 0,063 ммоль) у діоксані (4 мл) та нагрівали у піщаній ванні при 130 °С впродовж 4 год. Додали ще $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,050 г), X-Phos (0,050 мг) та ацетаміду (CAS 30-35-5, 0,100 г, 1,69 ммоль) та реакцію нагрівали при 130 °С впродовж 2 год. Реакцію концентрували, розвели насиченим NaHCO_3 , екстрагували DCM, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт розчинили у гарячому ДМСО (9 мл) та осадили водою. Фільтрат концентрували для видалення води та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2,16 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 7,29 (д, J=2 Гц, 1H) 8,20 (с, 1H) 8,28 (д, J=2 Гц, 1H) 8,38 (с, 1H) 8,82 (с, 1H) 10,62 (с, 1H)

MS ES⁺: 293

Приклад 248: 5-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-4-метилпіридин-2-карбонітрил



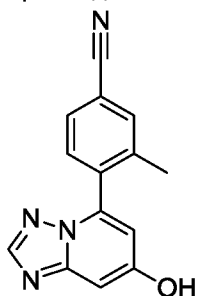
Суміш N-(5-(6-ціано-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)ацетаміду (Приклад 247) (0,050 г, 0,171 ммоль), 2M HCl (0,257 мл, 0,513 ммоль) та етанолу (0,342 мл) опромінювали при 80 °С впродовж 80 хвил. Основність реакції підвищили насиченим розчином

NaHCO₃, екстрагували DCM, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,19 (с, 3H) 6,31 (с, 3H) 6,62 (д, J=2 Гц, 1H) 6,65 (д, J=2 Гц, 1H) 8,06 (с, 1H) 8,17 (с, 1H) 8,77 (с, 1H)

5 MS ES⁺: 251

Приклад 249: 4-{7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил

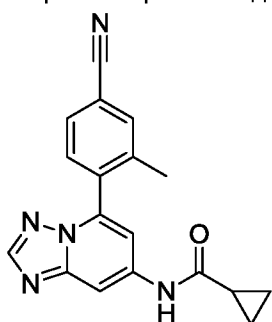


До розчину KOH (0,034 г, 0,614 ммоль) у воді (0,500 мл) та 1,4-діоксані (0,5 мл) додали 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил (Проміжний продукт 24) (0,15 г, 0,558 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін (0,021 г, 0,045 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (0,020 г, 0,022 ммоль). Ампулу продули азотом, запаяли та опромінили у мікрохвильовому реакторі при 100 °С впродовж 60 хвил. Реакційну суміш розвели ДМСО (3 мл) та нейтралізували (pH~6) мурашиною кислотою (0,25 мл). Розчин відфільтрували та концентрували in vacuo та неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,10 (с, 3H), 6,76 (д, J=2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 11,06 (шир. с, 1H)

MS ES⁺: 251

20 Приклад 250: N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-циклопропанкарбоксамід

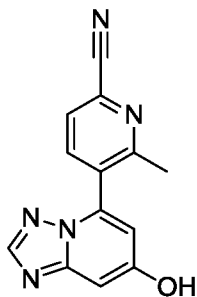


Розчин/суспензію 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрилу (Проміжний продукт 24) (0,2 г, 0,744 ммоль), циклопропанкарбоксаміду (CAS 6228-73-5, 0,317 г, 3,72 ммоль), карбонату цезію (0,485 г, 1,489 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,034 г, 0,037 ммоль) та дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,035 г, 0,074 ммоль) у діоксані (4 мл) дегазували азотом впродовж 5 хвил. Реакційну суміш нагрівали при 110 °С впродовж 1 год. Реакцію припинили нагрівати та дали охолодитися до кімнатної температури. Реакційну суміш розвели ДМСО (3 мл), відфільтрували через целіт та фільтраційний осад промили EtOH (10 мл). Розчин концентрували in vacuo та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елююванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 0,80-0,95 (м, 4H) 1,75-1,88 (м, 1H) 2,11 (с, 3H), 7,25 (д, J=2 Гц, 1H) 7,68 (д, J=8 Гц, 1H) 7,87 (д, J=8 Гц, 1H) 7,94 (с, 1H) 8,22 (д, J=2 Гц, 1H) 8,35 (с, 1H) 10,84 (с, 1H)

MS ES⁺: 318

35 Приклад 251: 5-{7-Гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил

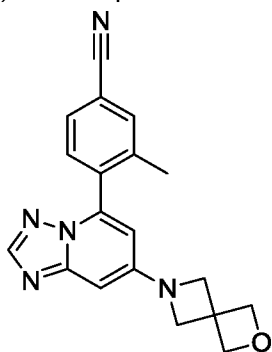


Суміш 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрилу (Приклад 20) (0,097 г, 0,360 ммоль), КОН (0,022 г, 0,396 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,013 г, 0,014 ммоль) та ди-трет-бутил(2',4',6'-триізопропіл-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,014 г, 0,029 ммоль) у діоксані (0,9 мл) та воді (0,3 мл) дегазували (цикли вакуум/азот) та нагрівали у запаяній трубці при 130 °С впродовж 2 год. Реакцію розвели EtOAc, промили водою, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,31 (с, 3H) 6,88 (д, J=2 Гц, 1H) 7,04 (д, J=2 Гц, 1H) 8,04-8,12 (м, 1H) 8,13-8,20 (м, 1H) 8,26 (с, 1H) 11,22 (шир. с, H)

MS ES⁺: 252

Приклад 252: 3-Метил-4-(7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил

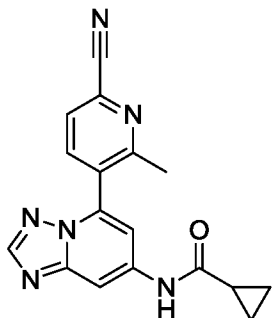


Реакційну ампулу з 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрилом (Проміжний продукт 24) (0,150 г, 0,558 ммоль), 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан геміоксалатом (CAS 174-78-7, 0,121 г, 0,419 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,026 г, 0,028 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіном (0,027 г, 0,056 ммоль) та карбонатом цезію (0,546 г, 1,675 ммоль) у діоксані (3 мл) дегазували азотом впродовж 5 хвил. та потім нагрівали у запаяній трубці при 120 °С у атмосфері азоту впродовж 20 год. Реакцію охолодили до кімнатної температури, відфільтрували через целіт та фільтраційний осад промили MeOH та DMSO. Фільтрат концентрували in vacuo для видалення MeOH та очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % мурашиної кислоти) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,09 (с, 3H), 4,19 (с, 4H), 4,74 (с, 4H), 6,51 (с, 2H), 7,60 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H)

MS ES⁺: 332

Приклад 253: N-[5-(6-ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід



Суспензію 5-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрилу (Приклад 212) (0,22 г, 0,879 ммоль) у DCM (9 мл) обробили хлоридом циклопропанкарбонілу (CAS 4023-34-1, 0,160 мл, 1,758 ммоль) та TEA (0,368 мл, 2,64 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі у азоті впродовж 3 год. Реакцію концентрували, розвели EtOAc, промили

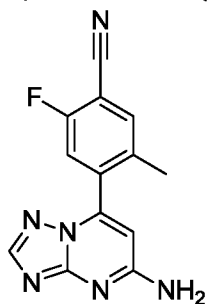
послідовно розчином бікарбонату натрію, 0,2 М HCl та водою, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (40-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 0,85-0,95 (м, 4H) 1,78-1,90 (м, 1H) 2,33 (с, 3H) 7,34 (д, J=2

Гц, 1H) 8,11 (д, J=8 Гц, 1H) 8,17-8,27 (м, 2H) 8,38 (с, 1H) 10,87 (с, 1H)

MS ES⁺: 319

Приклад 254: 4-{5-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}-2-фтор-5-метил-бензонітрил



Етап 1:

Розчин 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрилу (CAS 916792-13-7) (0,500 г, 2,336 ммоль) у THF (1,3 мл) у атмосфері N₂ охолодили до -15 °С. Краплями додавали хлорид ізопропілмагнію літію (1,3 М у THF) (1,874 мл, 2,437 ммоль), утримуючи температуру нижче -10 °С. Реакцію перемішували при близько -15 °С впродовж 30 хвил. Краплями додали ще хлориду ізопропілмагнію літію (1,3 М у THF) (0,170 мл, 1,168 ммоль), при цьому утримуючи температуру нижче -10 °С, та реакцію перемішували при -15 °С ще впродовж 30 хвил. Розчин 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (CAS 78706-26-0, 0,397 г, 2,102 ммоль) у THF (6,50 мл) додавали впродовж 2 хвил. та дали реакції нагрітися до кімнатної температури впродовж 3 днів. Реакцію призупинили 2М HCl та розділили між EtOAc та водою. Органічну речовину зібрали, промили сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на SiO₂) з утворенням 4-{5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрилу.

MS ES⁺: 288

Етап 2:

Розчин 4-{5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрилу (0,130 г, 0,452 ммоль), 4-метоксибензиламіну (CAS 2393-23-9, 0,118 мл, 0,904 ммоль) та TEA (0,126 мл, 0,904 ммоль) у ацетонітрилі (2 мл) нагрівали до 70 °С впродовж 2 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 2-фтор-4-(5-{[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-5-метил-бензонітрилу.

MS ES⁺: 389

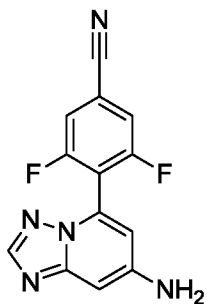
Етап 3:

Розчин 2-фтор-4-(5-{[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-5-метилбензонітрилу (0,160 г, 0,412 ммоль) та TFA (0,317 мл, 4,12 ммоль) у DCM (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакцію нагрівали до 45 °С впродовж 2 днів. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок розділили між EtOAc та насиченим розчином бікарбонату. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,14 (с, 3H), 6,40 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,78 (д, J=10 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H)

MS ES⁺: 269

Приклад 255: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3,5-дифторбензонітрил

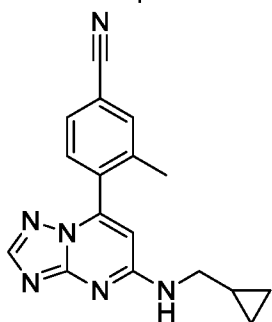


Запаяну ампулу, що містить трет-бутил (5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамат (Проміжний продукт 25, 0,3 г, 0,573 ммоль), йодид міді (I) (0,005 г, 0,029 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,033 г, 0,029 ммоль) та 4-бром-3,5-дифторбензонітрил (CAS 123688-59-5, 0,137 г, 0,631 ммоль), розчинені у NMP (4 мл), опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100 °C впродовж 80 хвил. Реакційну суміш обробили (водн.) розчином KF (10 % мас., 2 мл) з перемішуванням впродовж 1 год. Суміш розвели у EtOAc, відфільтрували через целіт та промили водою, потім сольовим розчином. Органічну фазу концентрували in vacuo та перевели у хлорид водню [розчин 4,0 М у 1,4-діоксані] (4 мл, 16,00 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакцію концентрували in vacuo та неочищений продукт очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,35 (с, 2H), 6,68 (д, J=2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2 Гц, 1H), 8,01-8,12 (м, 3H)

MS ES⁺: 272

Приклад 256: 4-{5-[(Циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}-3-метилбензонітрил



Етап 1:

Суспензію 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (CAS 78706-26-0) (1 г, 5,29 ммоль), (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 313546-18-8, 0,852 г, 5,29 ммоль), Na₂CO₃ (0,589 г, 5,56 ммоль) та PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂адукта (0,432 г, 0,529 ммоль) у діоксані (30 мл) та воді (6 мл) продули N₂ та нагрівали до 50 °C впродовж 2 год. Реакцію вилили у EtOAc та промили водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням неочищеного 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу, який безпосередньо використовували на наступному етапі.

MS ES⁺: 270,2

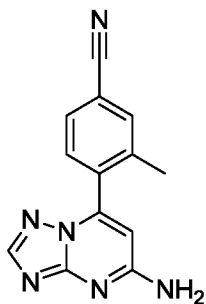
Етап 2:

Розчин 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу (0,7 г, 2,60 ммоль), TEA (0,724 мл, 5,19 ммоль) та циклопропілметанаміну (CAS 2516-47-4, 0,450 мл, 5,19 ммоль) у ацетонітрилі (9 мл) нагрівали до 70 °C впродовж 1 год. Реакцію концентрували in vacuo, та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі). Отриманий залишок розтерли з EtOAc, відфільтрували та висушили з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ м.ч. 0,25-0,38 (м, 2H), 0,47-0,65 (м, 2H), 1,15 (шир. с, 1H), 2,23 (с, 3H), 3,27-3,43 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,41 (шир. с, 1H), 7,57 (д, J=8 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 2H), 7,97 (с, 1H)

MS ES⁺: 305

Приклад 257: 4-{5-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл}-3-метилбензонітрил



Етап 1:

Суспензію 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (CAS 78706-26-0, 1 г, 5,29 ммоль), (4-ціано-2-метилфеніл)боронової кислоти (CAS 313546-18-8, 0,852 г, 5,29 ммоль), Na₂CO₃ (0,589 г, 5,56 ммоль) та PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂адукта (0,432 г, 0,529 ммоль) у діоксані (30 мл) та воді (6 мл) продули N₂ та нагрівали до 50 °C впродовж 2 год. Реакцію вилили у EtOAc та промили водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo з утворенням неочищеного 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу, який безпосередньо використовували на наступному етапі.

MS ES⁺: 270,2

Етап 2:

Розчин 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу (0,7 г, 2,60 ммоль), TEA (0,724 мл, 5,19 ммоль) та циклопропілметанаміну (CAS 2516-47-4, 0,450 мл, 5,19 ммоль) у ацетонітрилі (9 мл) нагрівали до 70 °C впродовж 1 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі) з утворенням 4-(5-{{(4-метоксифеніл)метил}аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу.

MS ES⁺: 371

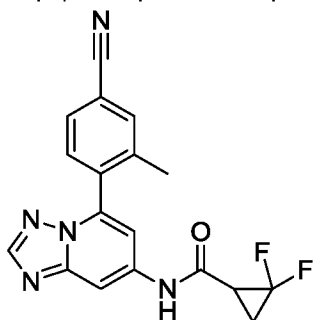
Етап 3:

Розчин 4-(5-{{(4-метоксифеніл)метил}аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іл)-3-метилбензонітрилу (0,8 г, 2,160 ммоль) у TFA (2 мл, 26,0 ммоль) нагрівали до 60 °C впродовж 24 год. Реакцію концентрували in vacuo та отриманий залишок розділили між EtOAc та насиченим розчином бікарбонату. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок розтерли з DCM, відфільтрували та висушили. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ м.ч. 2,27 (с, 3H), 6,47 (с, 1H), 7,63 (д, J=8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,08 (с, 1H)

MS ES⁺: 251

Приклад 258: N-[5-(4-Ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамід

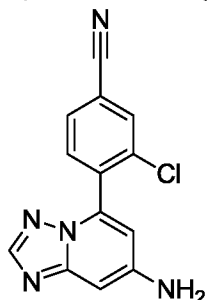


Розчин 2,2-дифторциклопропан-1-карбонової кислоти (CAS 107873-03-0, 0,256 г, 2,100 ммоль), 4-(7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)-3-метилбензонітрил гідрохлориду (хлористоводневої солі Прикладу 209, 0,500 г, 1,750 ммоль) та TEA (0,976 мл, 7,00 ммоль) у NMP (4 мл) обробили ангідридом N-пропілфосфонової кислоти, циклічним тримером (50 % мас. у EtOAc) (2,32 мл, 3,94 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакцію розвели EtOAc, промили водою та потім сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі). Отриманий залишок далі очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,02-2,15 (м, 5H) 2,82-2,96 (м, 1H) 7,22 (д, J=2 Гц, 1H) 7,69 (д, J=8 Гц, 1H) 7,87 (д, J=8 Гц, 1H) 7,95 (с, 1H) 8,22 (д, J=2 Гц, 1H) 8,38 (с, 1H) 11,06 (с, 1H)

MS ES⁺: 354

Приклад 259: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-хлорбензонітрил



5

Етап 1:

Суспензію трет-бутил {5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл}карбамату (Проміжний продукт 25, 1 г, 3,72 ммоль), (2-хлор-4-ціанофеніл)боронової кислоти (CAS 677743-50-9, 0,945 г, 5,21 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,215 г, 0,186 ммоль) та насиченого карбонату натрію (3,91 мл, 7,82 ммоль) у DME (12 мл) продули N₂ та нагрівали до 120 °C впродовж 1 год. Реакцію розділили між EtOAc та водою. Органічну речовину зібрали, промили водою та потім сольовим розчином, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % EtOAc у петролейному ефірі на основному силікагелі). Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-100 % ацетонітрилом у воді з 0,05 % NH₄OH на C18) з утворенням трет-бутил N-[5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамату.

MS ES⁺: 370

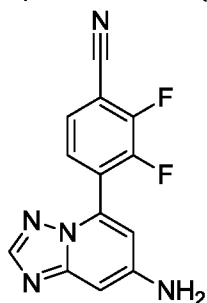
Етап 2:

Розчин трет-бутил (5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (432 мг, 1,168 ммоль) та HCl (4M у діоксані) (2,92 мл, 11,68 ммоль) у діоксані (4 мл) нагрівали до 50 °C впродовж 3 днів. Реакцію охолодили до кімнатної температури та концентрували in vacuo. Отриманий залишок розділили між EtOAc та насиченим розчином бікарбонату. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,27 (с, 2H), 6,55-6,67 (м, 2H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,29 (д, J=1 Гц, 1H)

MS ES⁺: 270

Приклад 260: 4-{7-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил



30

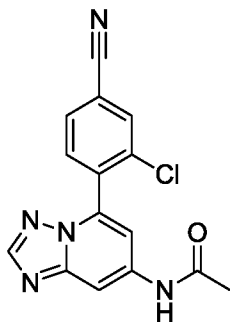
Приготовлено за описом для 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3,5-дифторбензонітрилу (Приклад 255) з трет-бутил (5-(трибутилстаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)карбамату (Проміжний продукт 25) та 4-бром-2,3-дифторбензонітрилу (CAS 126163-58-4) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,34 (с, 2H), 6,66 (д, J=2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2 Гц, 1H), 7,72-7,82 (м, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,08 (с, 1H)

MS ES⁺: 272

Приклад 261: N-[5-(2-Хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід

35

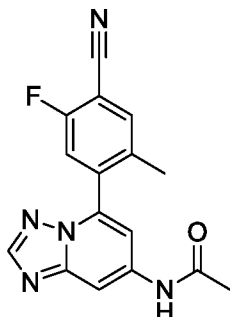


Розчин 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-хлорбензонітрилу (Приклад 259, 0,063 г, 0,234 ммоль) та TEA (0,065 мл, 0,467 ммоль) у DMF (1 мл) обробили AcCl (0,033 мл, 0,467 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додали ще TEA (0,065 мл, 0,467 ммоль) та AcCl (0,033 мл, 0,467 ммоль) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 1 год. Додали ще TEA (0,185 мл) та AcCl (0,100 мл) та реакцію перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 1 год. Реакцію розвели EtOAc та три рази промили водою. Органічну речовину зібрали, висушили (фазовий сепаратор) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з елюванням ацетонітрилом/водою (з 0,1 % аміаку) з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,16 (с, 3H), 7,30 (д, J=2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8 Гц, 1H), 8,04-8,11 (м, 1H), 8,25 (д, J=2 Гц, 1H), 8,31-8,39 (м, 2H), 10,60 (с, 1H)

MS ES⁺ = 312

Приклад 262: N-[5-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід



4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрил (Приклад 220, 0,333 г, 1,246 ммоль) суспендували у DCM (5 мл) та піридині (0,5 мл, 6,18 ммоль), потім охолодили у льоді. Додали AcCl (0,15 мл, 2,110 ммоль) та колбу піддали дії ультразвуку у спробі видалити матеріал зі стінок колби. Колбу повернули у льодяну ванну та перемішували впродовж 1 год. Суміш видалили з льодяної ванни та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакцію розвели EtOAc, водою та насиченим розчином бікарбонату. Водну частину далі екстрагували ще EtOAc. Органічні речовини об'єднали, промили сольовим розчином, висушили (MgSO₄) та концентрували in vacuo. Отриманий залишок очистили флеш-хроматографією (0-10 % MeOH у DCM на SiO₂). Отриманий залишок перекристалізували з EtOH з утворенням титульної сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2,08 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 7,24 (д, J=2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=10 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,59 (с, 1H)

MS ES⁺: 310

3. Біологічна ефективність сполук винаходу

Ферментний аналіз PHD1

Значення IC₅₀ для ензиму PHD1 (залишки 1-407) були визначені шляхом змішування зростаючих кількостей сполуки винаходу з постійною кількістю ензиму (кінцева концентрація 20 нМ) та пептидного субстрату (Asp-Leu-Asp-Leu-Glu-Ala-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Ala-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, кінцева концентрація 1 мкМ) та 2-оксоглутарату (кінцева концентрація 0,5 мкМ) у аналітичному буфері, що включає 30 мМ 2-(N-морфоліно)етансульфонової кислоти pH 6,0, 2 мМ аскорбату натрію, 100 мкМ дитіотреїтолу, 2 мг/мл альбуміну бичачої сироватки, 60 мкг/мл ензиму каталази та 1 мкМ сульфату заліза (II) (FeSO₄). Реакцію проводили шляхом попередньої інкубації ензиму PHD1 у присутності сполуки винаходу впродовж 60 хвилин при кімнатній температурі. Активність вільного ензиму виміряли шляхом додавання пептиду, 2-оксоглутарату та аскорбату натрію (кінцеві концентрації див. вище). Аналіз був призупинений шляхом

додавання 30 об. % трихлороцтової кислоти (кінцева концентрація 5 %). Кількість виділеного продукту вимірювали за допомогою НВЕРХ-МС (Agilent 1290 з мас-спектрометром ABSciex 4000qTrap). Дані аналізували за допомогою класичного ізотермічного рівняння для визначення IC_{50} . Значення IC_{50} для сполук Прикладів приведені у Таблиці 1.

5 Результати

Таблиця 1

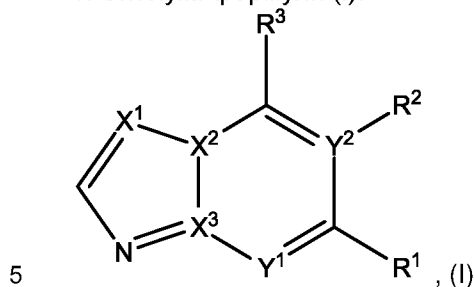
Пр. №	IC_{50} (нМ)	№ Прикл.	IC_{50} (нМ)	№ Прикл.	IC_{50} (нМ)
1	677	2	54	3	34
4	39	5	10	6	34
7	50	8	74	9	307
10	3890	11	1874	12	452
13	829	14	272	15	171
16	3941	17	2156	18	460
19	665	20	1955	21	84
22	1283	23	67	24	99
25	56	26	197	27	1400
28	93	29	145	30	136
31	141	32	506	33	6109
34	223	35	58	36	67
37	280	38	543	39	223
40	323	41	459	42	138
43	1840	44	1760	45	755
46	1949	47	470	48	206
49	366	50	927	51	978
52	531	53	387	54	730
55	307	56	167	57	445
58	145	59	269	60	377
61	392	62	490	63	714
64	669	65	551	66	613
67	103	68	1885	69	1114
70	607	71	904	72	5086
73	5436	74	184	75	2158
76	969	77	2043	78	1833
79	275	80	3000	81	884
82	11	83	406	84	5
85	164	86	2108	87	119
88	29	89	360	90	574
91	2448	92	792	93	129
94	238	95	61	96	32
97	115	98	427	99	435
100	13	101	9	102	34
103	25	104	37	105	25
106	10	107	5	108	9
109	77	110	166	111	247
112	20	113	8	114	33
115	13	116	29	117	5
118	54	119	49	120	52
121	8	122	70	123	151
124	49	125	208	126	53
127	47	128	215	129	299
130	139	131	168	132	480
133	2300	134	229	135	240
136	3223	137	145	138	170
139	77	140	151	141	115
142	72	143	437	144	145

145	66	146	27	147	461
148	126	149	252	150	12
151	47	152	42	153	28
154	490	155	130	156	129
157	57	158	91	159	147
160	248	161	123	162	117
163	88	164	131	165	650
166	630	167	225	168	218
169	49	170	3017	171	58
172	220	173	63	174	34
175	143	176	40	177	6900
178	4000	179	3300	180	79
181	325	182	5400	183	1500
184	870	185	3794	186	1400
187	1400	188	800	189	1300
190	1700	191	2900	192	1300
193	4800	194	2300	195	14
196	190	197	53	198	109
199	111	200	79	201	1125
202	4475	203	1109	204	468
205	970	206	3623	207	2663
208	2531	209	88	210	36
211	25	212	79	213	7142
214	632	215	953	216	997
217	376	218	233	219	30
220	73	221	1796	222	161
223	52	224	3093	225	1647
226	135	227	774	228	68
229	3661	230	925	231	199
232	74	233	69	234	2113
235	1690	236	65	237	89
238	96	239	333	240	460
241	152	242	381	243	1286
244	131	245	107	246	65
247	80	248	35	249	27
250	88	251	17	252	1130
253	216	254	751	255	157
256	92	257	165	258	152
259	205	260	29	261	96
262	108				

Дана заявка основана на заявці на патент № GB1504565.1, поданій у Сполученому Королівстві Великобританії та Північній Ірландії, зміст якої у повному обсязі включено у даний опис.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де

X¹ являє собою N; X² являє собою N; X³ являє собою C; Y¹ являє собою CH;

R¹ являє собою водень, галоген, C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкіл, C₁-C₆гідроксіалкіл, -OR⁴, -SR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -(CH₂)_mNHC(O)R⁴, -(CH₂)_mNHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHSO₂R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_mNR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶ або від 4- до 9-членний гетероцикл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно

вибраним з оксо, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкілкарбонілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, C₁-C₆алкоксикарбонілу, -(CH₂)_pNR⁷R⁸ та C(O)NR⁷R⁸);

m являє собою 0 або 1;

p являє собою 0 або 1;

R⁴ являє собою водень, C₁-C₆алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C₁-C₆галогеналкілу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, C₆-C₁₀арилу, NR⁹R¹⁰, оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C₃-C₆циклоалкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, ціано та C₁-C₆алкілу), C₆-C₁₀арил або від 4- до 7-членний гетероцикл (незаміщений або заміщений щонайменше одним C₁-C₆алкілом);

кожен R⁵ та R⁶ незалежно являє собою водень, C₁-C₆алкіл (незаміщений або заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, C₁-C₆алкокси, C₃-C₆циклоалкілу, NR¹¹R¹², C₆-C₁₀арилу, від 5- до 10-членного гетероарилу та від 4- до 7-членного гетероциклілу, причому кожен з арильного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщений щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, оксо, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкоксикарбонілу та фенілу), C₁-C₆алкілкарбоніл, C₃-C₆циклоалкіл, C₆-C₁₀арил, від 5- до 10-членний гетероарил, від 4- до 7-членний гетероцикл, причому кожна з арильної, гетероарильної та гетероциклільної груп необов'язково заміщена щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси та C₁-C₆алкілкарбонілу,

або R⁵ та R⁶ можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, незаміщене або заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆алкокси;

кожен R⁷ та R⁸ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆алкільну або C₃-C₆циклоалкільну групу, або R⁷ та R⁸ можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆алкокси;

кожен R⁹ та R¹⁰ незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆алкільну або C₃-C₆циклоалкільну групу, або R⁹ та R¹⁰ можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C₁-C₆алкокси;

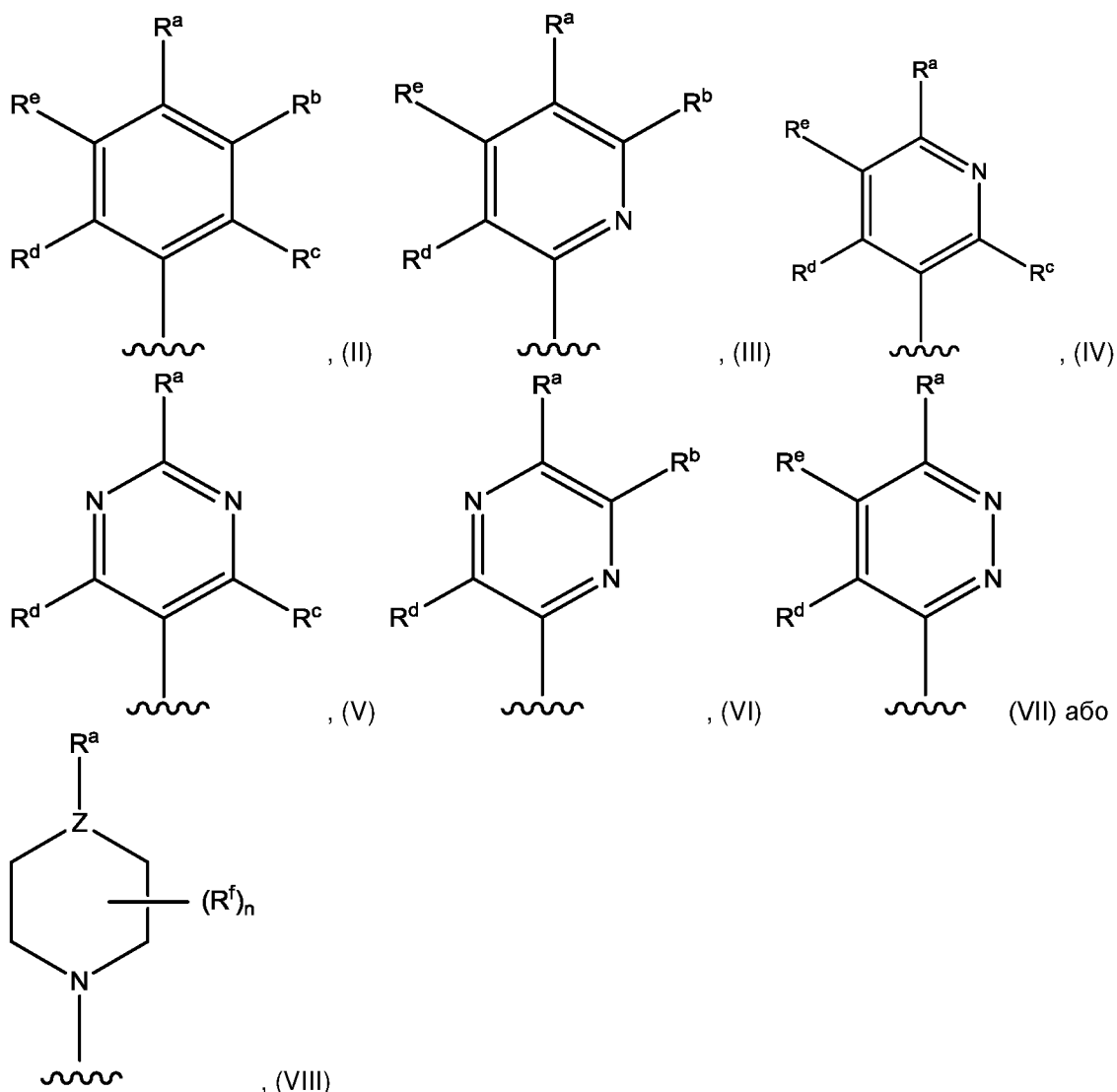
кожен R¹¹ та R¹² незалежно являє собою атом водню або C₁-C₆алкільну або C₃-C₆циклоалкільну групу;

Y² являють собою C або N;

якщо Y² являє собою C, R² являє собою атом водню або галогену або C₁-C₃алкільну групу, або аміногрупу;

якщо Y² являє собою N, R² відсутній;

R³ являє собою групу формул з (II) по (VIII):



де у формулах з (II) по (VIII) n являє собою 0 або ціле число від 1 до 4, Z являє собою CH або N , R^a являє собою галоген, ціано, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_3 - C_6 циклоалкіл, кожен з R^b , R^c , R^d та R^e незалежно являє собою водень, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$, та кожен R^f незалежно являє собою галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або $NR^{13}R^{14}$; та кожен R^{13} та R^{14} незалежно являє собою атом водню або C_1 - C_6 алкільну або C_3 - C_6 циклоалкільну групу, або R^{13} та R^{14} можуть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворювати від 4- до 7-членне насичене гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене щонайменше одним замісником, незалежно вибраним з галогену, гідроксилу, оксо та C_1 - C_6 алкокси; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою:

- (i) водень,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропіл,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гідроксиметил,
- (vii) $-OR^4$,
- (viii) $-SR^4$,
- (ix) $-C(O)R^4$,
- (x) $-C(O)OR^4$,
- (xi) $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$,
- (xii) $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$,
- (xiii) $-NHC(O)NHR^4$,

(xiv) $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$,
 (xv) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,
 (xvi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$,
 (xvii) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, або

5 (xviii) від 4- до 9-членний гетероциклі, який включає один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню, який або незаміщений, або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_2 алкілкарбонілу, C_1 - C_2 алкокси, циклопропілу, C_1 - C_4 алкоксикарбонілу, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ та $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

10 3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ або $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ та m дорівнює 0.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^4 являє собою водень, C_1 - C_3 алкіл (незаміщений або заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, трифторметилу, C_1 - C_2 алкокси, циклопропілу, фенілу, NR^9R^{10} , оксетанілу, оксоланілу та оксанілу), C_3 - C_4 циклоалкіл (незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, ціано та C_1 - C_2 алкілу), феніл або від 4- до 6-членний гетероциклі (незаміщений або заміщений однією або двома C_1 - C_6 алкільними групами).

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожен R^5 та R^6 незалежно являє собою:

(i) водень,

20 (ii) від C_1 до C_5 алкіл (незаміщений або заміщений одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, гідроксилу, метокси, циклопропілу, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, фенілу, від 5- до 6-членного гетероарилу та від 4- до 6-членного гетероциклілу, причому кожен з фенільного, гетероарильного та гетероциклільного замісників необов'язково заміщені одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, оксо, метилу, метокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонілу та фенілу),

25 (iii) метилкарбоніл,

(iv) циклопропіл,

(v) феніл,

(vi) від 5- до 6-членний гетероарил, або

(vii) від 4- до 6-членний гетероциклі,

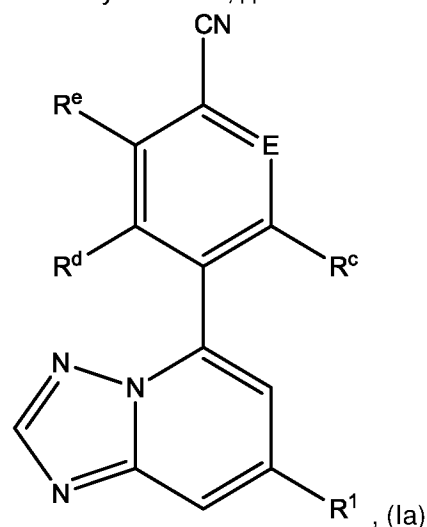
30 причому кожна з фенільної, гетероарильної та гетероциклільної груп (групи (v), (vi) та (vii) вище) необов'язково заміщена одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з метилу, метокси та C_1 - C_2 алкілкарбонілу.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули (II) або групу формули (IV).

35 7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^a являє собою ціаногрупу.

8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою групу формули (II), у якій R^a являє собою ціано, R^c являє собою метил, та кожен з R^b , R^d та R^e незалежно являє собою водень, фтор або метил.

9. Сполука за п. 1, де зазначена сполука представлена формулою (Ia):



де

R^1 являє собою $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ або NR^5R^6 ;

E являє собою атом азоту або CR^b ;

кожен R^b та R^e незалежно являє собою атом водню або фтору;

кожен R^c та R^d незалежно являє собою атом водню, фтору або хлору або метильну групу; R⁴ являє собою C₁-С₃алкільну або С₃-С₆циклоалкільну групу; та кожен R⁵ та R⁶ являє собою атом водню.

10. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою наступне:

- 5 5-(2,4-дихлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
5-(4-хлорфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
4-{7-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 10 2,6-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
5-(4-хлор-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
2-хлор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 15 4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-(трифторметил)бензонітрил;
5-(4-хлор-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
2-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
6-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил;
5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
- 20 4-{[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил;
2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-5-іл}бензонітрил;
4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
2-фтор-4-{6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
- 25 5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил;
5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піразин-2-карбонітрил;
2,3-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-фтор-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
4-метил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
- 30 3,5-диметил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
6-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридазин-3-карбонітрил;
6-метил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
2-фтор-5-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-хлор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 35 3-метокси-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
5-метил-6-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-3-карбонітрил;
3-етил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-фтор-5-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
3-аміно-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
- 40 3-бром-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
1-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперидин-4-карбонітрил;
4-[7-(гідроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
метил-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксилат;
5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбонова кислота;
- 45 4-{7-циклопропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
4-[7-(піролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метоксиетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
4-{7-[(2S)-2-метилпіролідин-1-карбоніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
4-[7-(3-метилпіролідин-1-карбоніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 50 5-(4-ціанофеніл)-N-(3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(3-метоксифеніл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
N-(3-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 55 N-(4-хлорфеніл)-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-(6-метилпіридазин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-(2-метилпіримідин-5-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
N-[(4-хлорфеніл)метил]-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
- 60 5-(4-ціанофеніл)-N-[(3-метоксифеніл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;

- 5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 N-бутил-5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-
 5 карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-
 карбоксамід;
 трет-бутил-3-([5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід)метил)азетидин-1-
 карбоксилат;
 10 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(пропан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 15 5-(4-ціанофеніл)-N-(оксетан-3-ілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(1-метилазетидин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 5-(4-ціанофеніл)-N-(2-гідроксіетил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(циклопропілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 20 4-{7-[(2-метоксіетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксан-4-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2,2-дифторетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 25 4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3-(морфолін-4-іл)пропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-[(3-метоксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 30 4-{7-[(оксолан-2-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-(7-{[2-(диметиламіно)етил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-[7-(бензиламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-{[(2-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-(7-{[(3-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 35 4-(7-{[(4-фторфеніл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-[7-(циклопропілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-(бензилокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 трет-бутил-N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 40 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензамід;
 трет-бутил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 2-фтор-4-{7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-[(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 45 2-фтор-4-(7-{[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 2-фтор-4-(7-{[(3-фенілоксетан-3-іл)метил]аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 4-{7-2-(диметиламіно)етокси}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
 2-фтор-4-{7-2-(піролідин-1-іл)етокси}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(оксолан-2-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 50 2-фтор-4-{7-2-(2-оксопіролідин-1-іл)етокси}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(оксолан-3-ілметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксопіролідин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-N-метилацетамід;
 55 2-фтор-4-[7-(морфолін-4-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 2-фтор-4-[7-(3-метоксіязетидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-[7-(3-метоксіязетидин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-(7-{2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл)бензонітрил;
 60 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;

- трет-бутил-4-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]піперазин-1-карбоксилат;
трет-бутил-6-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат;
метил-N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
- 5 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фторбензонітрил;
4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропансульфонамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]бензолсульфонамід;
3-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-фенілсечовина;
- 10 N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метоксипропанамід;
N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-фенілацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифторпропанамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метоксіяцетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклобутанкарбоксамід;
- 15 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксан-4-іл)ацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метилциклопропан-1-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(піперидин-1-іл)ацетамід;
(2S)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
- 20 (2R)-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-2-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(диметиламіно)ацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксолан-3-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-1-метилциклопропан-1-карбоксамід;
- 25 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксан-3-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-4-метилоксан-4-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-метилоксетан-3-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-3-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифторциклопропан-1-
- 30 карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-циклопропілацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-метокси-2-метилпропанамід;
1-ціано-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропан-1-карбоксамід;
- 35 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3-фторциклобутан-1-карбоксамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-(оксетан-3-іл)ацетамід;
N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифторпропанамід;
4-[7-(бензилсульфаніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
- 40 5-(4-ціанофеніл)-N-(циклопропілметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
5-(4-ціанофеніл)-N-[2-(диметиламіно)етил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-сульфонамід;
2-(азетидин-1-іл)-N-[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
4-{7-аміно-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
5-(4-етинілфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл;
- 45 4-(7-[(пропан-2-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(2,2,2-трифторетил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(оксетан-3-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(оксетан-3-ілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(2,2-дифторетил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
- 50 4-[7-[(3-хлорфеніл)метил]аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(циклопропілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-[7-[(3-метоксифеніл)метил]аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-[7-[(3-метоксіязетидин-1-іл)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-(7-[(оксолан-3-іл)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
- 55 4-(7-[(оксолан-3-ілметил)аміно]метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
4-[7-[(циклопропіламіно)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-ілбензонітрил;
циклопропілметил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
2-метоксіетил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
1-метилпіперидин-4-іл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
- 60 3-(диметиламіно)пропіл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;

- 2-(диметиламіно)етил-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 оксолан-3-іл-N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-фторбензонітрил;
 5 4,6-диметил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піримідин-2-карбонітрил;
 5-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 5-(4-хлор-3-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин;
 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;
 10 3-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піперазин-1-карбонітрил;
 15 3,5-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-[7-(метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 N-{[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил}ацетамід;
 N-{[5-(4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]метил}циклопропанкарбоксамід;
 20 4-{6-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-3-метилбензонітрилу гідрохлорид;
 5-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 4-[7-(піперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 4-[7-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил;
 25 4-{7-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил;
 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2-фтор-5-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-3-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]формамід;
 30 6-аміно-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}піридин-2-карбонітрил;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідроксіяцетамід;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропанамід;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2-гідрокси-2-метилпропанамід;
 35 N-[5-(6-ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 трет-бутил-N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]карбамат;
 N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]оксетан-2-карбоксамід;
 N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 N-[5-(4-ціано-2-фторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 40 3-фтор-4-{7-[(2-метоксіетил)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 N-[5-(6-ціано-4-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 5-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-4-метилпіридин-2-карбонітрил;
 4-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-метилбензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 45 5-{7-гідрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-6-метилпіридин-2-карбонітрил;
 3-метил-4-{7-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}бензонітрил;
 N-[5-(6-ціано-2-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]циклопропанкарбоксамід;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3,5-дифторбензонітрил;
 N-[5-(4-ціано-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамід;
 50 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-3-хлорбензонітрил;
 4-{7-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-5-іл}-2,3-дифторбензонітрил;
 N-[5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід або
 N-[5-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл]ацетамід;
 55 або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за п. 1, у поєднанні з фармацевтично прийнятим ад'ювантом, розріджувачем або носієм та необов'язково одним або більше іншими терапевтичними засобами.
12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка є інгібітором пролілгідроксилази (PHD).

13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка є агентом для лікування гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій.

5 14. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування у терапії.

15. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування у лікуванні гострої ниркової недостатності, хронічної хвороби нирок, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, серцевої недостатності після інфаркту міокарда або захворювання периферичних артерій.

10