

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792057 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30

(22) Дата подачи заявки
2016.03.17

(51) Int. Cl. 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)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С АКТИВНОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ ПРОЛИЛГИДРОКСИЛАЗЫ

(31) 1504565.1

(32) 2015.03.18

(33) GB

(86) PCT/JP2016/059782

(87) WO 2016/148306 2016.09.22

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

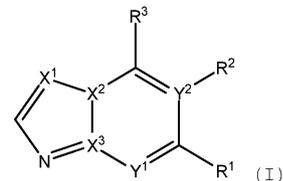
(72) Изобретатель:

Ахмед Салех, Баркер Грегори,
Каннинг Ханна, Давенпорт Ричард,
Харрисон Дэвид, Дженкинс Керри,
Ливермор Дэвид, Райт Сузанны,
Кинселла Наташа (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



где X¹, X², X³, Y¹, Y², R¹, R² и R³ соответствуют спецификации, процессы их приготовления, содержащие их фармацевтические композиции и их использование в терапии.

201792057
A1

201792057
A1

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С
АКТИВНОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ ПРОЛИЛГИДРОКСИЛАЗЫ****Область техники**

Настоящее изобретение относится к производным пиридила и пиримидинила, процессу их приготовления, содержащим их фармацевтическим композициям и их использованию в терапии. В частности, изобретение относится к соединениям и композициям, которые могут снижать активность энзима HIF-пролилгидроксилазы (PHH), также называемого белком домена пролилгидроксилазы (PHD), способствуя тем самым увеличению стабильности и/или активности и/или уровней индуцируемого при гипоксии фактора (HIF) и/или видоизменению других индуцируемых гипоксией реакций, не зависящих от HIF.

(Предпосылки создания изобретения)

HIF содействует изменениям в экспрессии генов в ответ на изменения в концентрации кислорода в клетке. HIF - это гетеродимер, имеющий регулируемую кислородом подгруппу (HIF- α) и конститутивно экспрессируемую подгруппу (HIF- β). В клетках с достаточным количеством кислорода HIF- α гидроксилирован по сохраненным остаткам пролина пролилгидроксилазой (PHD), в результате чего происходит его быстрый распад. В клетках с недостаточным количеством кислорода (гипоксия) происходит быстрое накопление HIF- α , который вызывает рост гликолиза для компенсации потери энергии из-за пониженного окислительного фосфорилирования и повышающей регуляции эритропоэза и ангиогенеза для достижения более эффективного использования кислорода. Другие не зависящие от HIF сигнальные пути также реагируют на гипоксию и способствуют увеличению наличия кислорода. PHD существует в трех изоформах, обозначаемых PHD1, PHD2 и PHD3, функционирующих в качестве датчиков кислорода и участвующих в регулировании клеточного метаболизма в ответ на содержание кислорода в клетках. Благодаря центральной роли PHD в измерении кислорода, предполагается, что ингибиторы PHD будут

полезными при лечении сердечно-сосудистых расстройств, таких как ишемические события, гематологические нарушения, такие как анемия, нарушения работы легких, нарушения мозговой деятельности и нарушения работы почек.

В результате исследований с использованием нокаутных мышей, полученный методами генной инженерии, или siRNA, было установлено, что три изоформы PHD отличаются тем, каким образом они регулируют HIF. Судя по всему, ингибиторы PHD с профилем активности, демонстрирующим избирательность по отношению к PHD1, могут быть наиболее предпочтительными, так как при значительном ингибировании PHD2 могут возникать нежелательные побочные эффекты.

Патентный документ 1 описывает некоторые соединения производных триазолопиримидина, которые, как сказано, являются эффективными средствами для борьбы с вредителями.

Патентный документ 2 описывает некоторые соединения производных пиридил триазолопиримидина, которые, как сказано, являются эффективными средствами для борьбы с опасными организмами.

Патентный документ 3 описывает соединения триазолопиримидина, которые, как сказано, являются эффективными при лечении путем ингибирования роста клеток раковой опухоли и при лечении сопутствующих заболеваний.

Патентный документ 4 описывает некоторые соединения триазолопиримидина, которые, как сказано, являются эффективными анксиолитическими веществами.

Непатентные документы 1 и 2 описывают соединения триазолопиримидина.

Перечень документов

Патентные документы

Патентный документ 1: WO2010/018868

Патентный документ 2: WO2010/018853

Патентный документ 3: WO02/02563

Патентный документ 4: US4209621

Непатентные документы

Непатентный документ 1: Скрининг-библиотека Аврора, январь 2015 г. Кат. K08.258.458

Непатентный документ 2: Скрининг-сборник Амбинтер, сентябрь 2014 г., Кат. Amb11195313 (Регистрационный номер CAS 1223747-97-4)

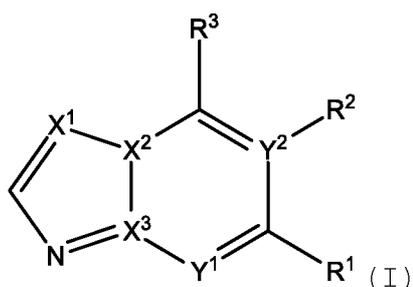
Сущность изобретения

Проблемы, решаемые благодаря изобретению

Существует необходимость лечения вышеуказанных и других описанных в настоящем документе состояний при помощи соединений, являющихся ингибиторами PHD. Настоящее изобретение представляет ингибиторы PHD.

Средства решения проблем

В соответствии с настоящим изобретением представлено соединение формулы (I)



где

каждый X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 независимо представляют собой C, CH или N при условии, что (i) по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 представляет N, и (ii) если Y^1 представляет N, то X^3 представляет C;

R^1 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкил,

C_1 - C_6 гидроксиалкил, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$,

$-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$,

$-SO_2NR^5R^6$ или от 4- до 9-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилкарбонила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкоксикарбонила,

$-(CH_2)_pNR^7R^8$ и $C(O)NR^7R^8$);

m - это 0 или 1;

p - это 0 или 1;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, C₆-C₁₀ арила, NR⁹R¹⁰, оксетанила, оксоланила и оксанила), C₃-C₆ циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, циано и C₁-C₆ алкила), C₆-C₁₀ арил или от 4- до 7-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C₁-C₆ алкилом);

каждый R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, NR¹¹R¹², C₆-C₁₀ арила, от 5- до 10-членного гетероарила и от 4- до 7-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкоксикарбонила и фенила), C₁-C₆ алкилкарбонил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 4- до 7-членный гетероциклил, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной группы необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, и C₁-C₆ алкилкарбонила,

или R⁵ и R⁶ могут совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C₁-C₆ алкокси;

каждый R⁷ и R⁸ независимо представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу, или R⁷ и R⁸ могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним

заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C₁-C₆ алкокси;

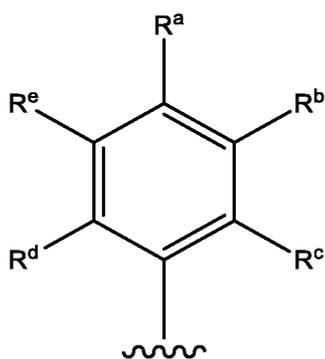
каждый R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу, или R⁹ и R¹⁰ могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C₁-C₆ алкокси;

каждый R¹¹ и R¹² независимо представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу;

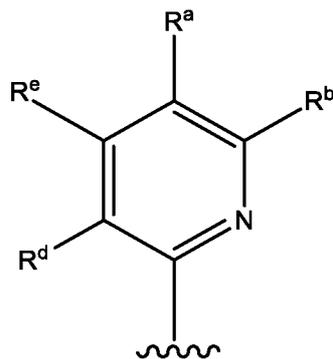
Y² представляют собой C или N;

если Y² представляет собой C, R² представляет собой атом водорода или галогена или C₁-C₃ алкильную или амино (NH₂) группу; если Y² представляет собой N, R² отсутствует;

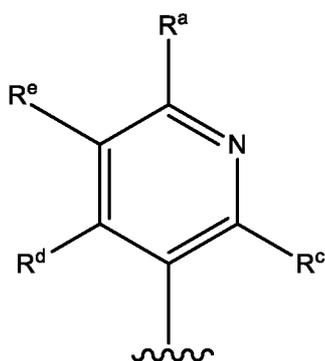
R³ представляет собой группу формул с (II) по (VIII)



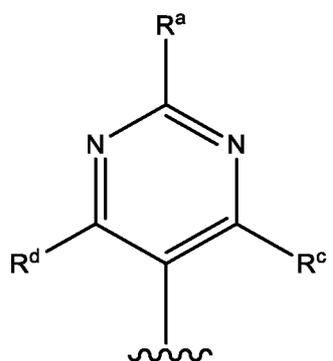
(II),



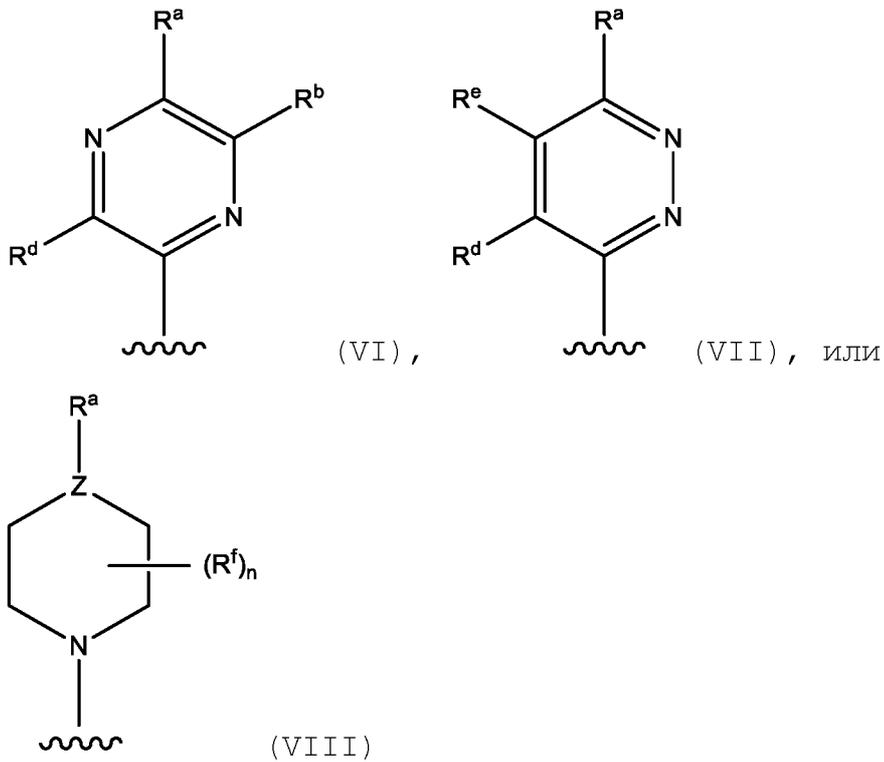
(III),



(IV),



(V),



где в формулах с (II) по (VIII) n - это 0 или целое число от 1 до 4, Z представляет собой CH или N , R^a представляет собой галоген, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, и каждый R^f независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; и

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильную группу, или R^{13} и R^{14} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

при условии, что если X^1 , X^2 и Y^1 представляют собой N , X^3 представляет собой C , Y^2 представляет собой C , R^1 и R^2 оба представляют собой водород, R^3 представляет собой группу формулы (II) и R^a представляет собой фторо или хлоро, то по меньшей мере один из R^b , R^c , R^d и R^e не является атомом водорода;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В контексте настоящей спецификации, если не указано иное, «алкильная», «алкенильная» или «алкинильная» замещающая группа или «алкильный», «алкенильный» или «алкинильный» фрагмент в замещающей группе могут быть линейными или разветвленными.

Примеры C₁-C₆ алкильных групп/фрагментов включают метил, этил, пропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 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-этил-1-бутил, n-бутил, трет-бутил, n-пентил и n-гексил.

«Алкенильная» замещающая группа или алкенильный фрагмент в замещающей группе относится к ненасыщенной алкильной группе или фрагменту с одной или более двойными связями углерод-углерод. Примеры C₂-C₆ алкенильной группы/фрагментов включают этенил, пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил, 1-гексенил, 1,3-бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и 1,4-гексадиенил.

«Алкинильная» замещающая группа или алкинильный фрагмент в замещающей группе относится к ненасыщенной алкильной группе или фрагменту с одной или более тройными связями углерод-углерод. Примеры C₂-C₆ алкинильных групп/фрагментов включают этинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил и 1-гексинил.

«Циклоалкильная» замещающая группа или «циклоалкильный» фрагмент в замещающей группе относится к насыщенному гидрокарбильному кольцу, содержащему, например, от 3 до 8 атомов углерода, примеры которого включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

«Галогеналкильная» замещающая группа или «галогеналкильный» фрагмент в замещающей группе относится к алкильной группе или фрагменту, в котором один или более, например, один, два, три, четыре или пять атомов водорода, независимо заменены атомами галогена, т.е. атомами фтора, хлора, брома или иода. Примеры галогеналкильных групп/фрагментов включают фторметил, дифторметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

«Гидроксиалкильная» замещающая группа или «гидроксиалкильный» фрагмент в замещающей группе относится к

алкильной группе или фрагменту, в котором один атом водорода или более, например, один, два или три атома водорода, замещены гидроксильными группами, примеры которых включают $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ и $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$.

Термин «оксо» относится к атому кислорода, соединенному двойной связью с атомом углерода, к которому он присоединяется для образования карбонила кетона или альдегида.

Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и иод.

«Гетероциклическая» замещающая группа или «гетероциклический» фрагмент в замещающей группе относится к от 4- до 9-членной кольцевой системе, которая может быть моноциклической или бициклической (в которой два кольца являются конденсированными, мостиковыми или спироциклическими), где кольцевая система является насыщенной и содержит от 1 до 4 колец гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Следует понимать, что гетероциклическая группа/фрагмент могут быть присоединены к остальной молекуле через любой подходящий кольцевой атом углерода или азота. Примеры гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазолидинил, оксетанил, оксоланил (тетрагидрофуранил), оксанил (тетрагидропиранил), пиразолидинил, оксазолидинил, имидазолидинил, тиазолидинил, диоксоланил, 1,4-диоксанил, 1,4-дiazепанил, азепанил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[2.2.1]гептанил, азаспиро[3.5]нонанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил и оксаспиро[4.4]нонанил.

«Арильная» замещающая группа или «арильный» фрагмент в замещающей группе относится к моноциклическому или бициклическому кольцу ароматического углеводорода, примеры которого включают фенил и нафтил.

«Гетероарильная» замещающая группа или «гетероарильный» фрагмент в замещающей группе относится к арильной группе, в которой от 1 до 4 кольцевых атомов углерода замещены гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

Гетероарильная группа/фрагмент могут быть присоединены к остальной молекуле через любой подходящий кольцевой атом углерода или азота. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, придазинил, триазинил, тиенил, фурил, фуразанил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, изотиазолил, изоксазолил, тиадиазолил, тетразинил, хиноксалинил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, хиназолинил, индолил, 7-азаиндолил, индолизинил, индазолил, имидазо [1,2-а]пиридинил, 1,3-тиазоло [5,4-б]пиридинил, 1,3-тиазоло [5,4-с]пиридинил и 7H-пирроло [2,3-д]пиримидинил.

Во избежание разночтений в отношении гетероциклической, арильной и гетероарильной групп следует понимать, что изобретение не охватывает любые нестабильные кольцевые структуры или любые связи O-O, O-S или S-S и что если гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа заменена, заместитель может присоединяться к любому подходящему кольцевому атому.

Если любой из R⁵ и R⁶, или R⁷ и R⁸, или R⁹ и R¹⁰, или R¹³ и R¹⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединяются, образуют от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо может содержать один или более (например, один или два) дополнительных кольцевых гетероатомов (например, атомы азота, кислорода или серы) в дополнении к атому азота, к которому присоединены R⁵ и R⁶, или R⁷ и R⁸, или R⁹ и R¹⁰, или R¹³ и R¹⁴. Однако следует понимать, что изобретение не охватывает любые нестабильные кольцевые структуры или любые связи O-O, O-S или S-S. Если на кольце присутствует заместитель, то он может присоединяться к любому подходящему кольцевому атому. Примеры таких гетероциклических колец включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азепазил и 1,4-оксаазепанил.

Для целей настоящего изобретения, где комбинация фрагментов называется одной группой, например, алкоксиалкильная, алкилкарбонильная или алкоксикарбонильная, последний названный фрагмент содержит атом, при помощи которого группа

присоединяется к остальной молекуле. Пример алкоксиалкильной группы 3-метоксипролил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Если любая химическая группа или фрагмент в формуле (I) описаны как необязательно замещенные, следует понимать, что группа или фрагмент могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или более указанными заместителями. Следует понимать, что количество и характер заместителей будет выбран так, чтобы избежать стерически нежелательных комбинаций.

Каждый X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 независимо представляют собой C, CH или N при условии, что (i) по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 представляет N, и (ii) если Y^1 представляет N, то X^3 представляет C.

В варианте осуществления изобретения по меньшей мере два из X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 представляют собой N. Например, X^1 и X^2 оба представляют собой N, X^3 представляет собой C и Y^1 представляет собой CH.

В другом варианте осуществления по меньшей мере три из X^1 , X^2 , X^3 и Y^1 представляют собой N. Например, каждый из X^1 , X^2 и Y^1 представляет собой N и X^3 представляет собой C.

R^1 представляет собой одну из следующих групп:

- (i) водород,
- (ii) галоген, (например, фтор, хлор, бром или иод),
- (iii) C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкил,
- (iv) C_3 - C_6 или C_3 - C_5 циклоалкил,
- (v) C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкил (например, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_4 алкил),
- (vi) C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 гидроксилалкил,
- (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) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, или

(xviii) от 4- до 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный гетероциклил, который либо незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкилкарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкоксикарбонила, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ и $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

В варианте осуществления изобретения R^1 представляет:

(i) водород,

(ii) фтор или хлор,

(iii) $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_3$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил,

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

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

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

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

(xviii) от 4- до 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный гетероциклил, включающий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которые либо незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранным из оксо, $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_3$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкилкарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_3$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкоксикарбонила, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ и $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

В другом варианте осуществления изобретения R^1 представляет:

- (i) водород,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропил,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гидроксиметил,
- (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) $-SO_2NR^5R^6$, или

(xviii) от 4- до 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членный гетероцикл, включающий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, который либо не замещен, либо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C_1-C_4 , или C_1-C_3 , или C_1-C_2 алкила (например, метила, этила, n-пропила или n-бутила), C_1-C_2 алкилкарбонила, C_1-C_2 алкокси, циклопропила, C_1-C_4 , или C_1-C_3 , или C_1-C_2 алкоксикарбонила (например, трет-бутилоксикарбонила), $-(CH_2)_pNR^7R^8$ и $C(O)NR^7R^8$.

В одном аспекте изобретения гетероциклильная группа R^1 выбрана из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, оксазолидинила, пиперазинила, азаспиро[3.5]нонанила, 2окса-6-азаспиро[3.3]гептанила и 2,6-диазаспиро[3.3]гептанила.

R^4 представляет собой водород, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 галогеналкила, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси, C_3-C_6 или C_3-C_5 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, NR^9R^{10} ,

оксетанила, оксоланила и оксанила), C₃-C₆ циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, циано и C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкила), C₆-C₁₀ арил, или от 4- до 7-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одной, например, одной, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкильными группами).

В варианте осуществления изобретения R⁴ представляет собой водород, C₁-C₄, или C₁-C₃, или C₁-C₂ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, гидроксила, трифторметила, C₁-C₂ алкокси, циклопропила, фенила, NR⁹R¹⁰, оксетанила, оксоланила и оксанила), C₃-C₅ циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, циано и C₁-C₂ алкила), фенил, или от 4- до 7-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одной, например, одной, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкильными группами).

В одном аспекте изобретения гетероциклильная группа R⁴ представляет собой от 4- до 6-членный гетероциклил, включающий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В предпочтительном аспекте от 4- до 6-членный гетероциклил включает единственный кольцевой атом азота или единственный кольцевой атом кислорода, примеры которого включают пирролидинил, оксетанил, оксоланил и оксанил.

В дополнительном варианте осуществления изобретения R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, гидроксила, трифторметила, C₁-C₂ алкокси, циклопропила, фенила, NR⁹R¹⁰, оксетанила, оксоланила и оксанила), C₃-C₄ циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним или двумя заместителями,

независимо выбранным из фтора, циано и C₁-C₂ алкила), фенил или от 4- до 6-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный одной или двумя C₁-C₆ алкильными, в частности, метильными, группами, которые могут быть одинаковыми или различными).

R⁵ и R⁶ каждый независимо представляет собой

(i) водород,

(ii) от C₁ до C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, NR¹¹R¹², C₆-C₁₀ арила, от 5- до 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероарила и от 4- до 6- или 7-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, оксо, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкила, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкокси, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкоксикарбонила и фенила),

(iii) C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкилкарбонил,

(iv) C₃-C₆ циклоалкил,

(v) C₆-C₁₀ арил,

(vi) от 5- до 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероарил,

(vii) от 4- до 6- или 7-членный гетероциклил,

причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (группы (v), (vi) и (vii) выше) необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкила, C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкокси, и C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкилкарбонила,

или R⁵ и R⁶ могут совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкокси.

В одном аспекте изобретения гетероарильные группы или фрагменты R^5 или R^6 являются от 5- до 6-членными моноциклическими кольцами, включающими один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В другом аспекте изобретения гетероарильные группы или фрагменты R^5 или R^6 являются от 5- до 6-членными моноциклическими кольцами, включающими один или два кольцевых атома азота, примеры которых включают имидазолил, пиразолил, пиридазинил и пиримидинил.

В дополнительном аспекте изобретения гетероциклические группы или фрагменты R^5 или R^6 являются от 4- до 6-членными моноциклическими кольцами, включающими один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В еще одном аспекте гетероциклические группы или фрагменты R^5 или R^6 являются от 4- до 6-членными моноциклическими кольцами, включающими один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, примеры которых включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, оксетанил, оксоланил и оксанил.

В одном варианте осуществления каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой

(i) водород,

(ii) от C_1 до C_2 , C_3 , C_4 или C_5 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, гидроксила, C_1 - C_2 алкокси, циклопропила, $NR^{11}R^{12}$, фенила, от 5- до 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероарила и от 4- до 6-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклического заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, оксо, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкоксикарбонила и фенила),

(iii) C_1 - C_2 алкилкарбонил,

(iv) циклопропил,

(v) фенил,

(vi) от 5- до 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероарил,
 (vii) от 4- до 6-членный гетероциклил,
 причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (группы (v), (vi) и (vii) выше) необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ алкокси и C₁-C₂ алкилкарбонила.

В другом варианте осуществления каждый R⁵ и R⁶ независимо представляет собой

(i) водород,
 (ii) от C₁ до C₂, C₃, C₄ или C₅ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, гидроксила, метокси, циклопропила, NR¹¹R¹², фенила, от 5- до 6-членного гетероарила и от 4- до 6-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, оксо, метила, метокси, C₁-C₄ алкоксикарбонила и фенила),

(iii) метилкарбонил,

(iv) циклопропил,

(v) фенил,

(vi) от 5- до 6-членный гетероарил,

(vii) от 4- до 6-членный гетероциклил,

причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (группы (v), (vi) и (vii) выше) необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из метила, метокси и C₁-C₂ алкилкарбонила.

В альтернативном варианте осуществления R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное по меньшей мере одним заместителем, например, одним,

двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, гидроксила, оксо и C_1 - C_2 алкокси;

В одном аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать единственный кольцевой гетероатом (являющийся атомом азота, к которому присоединены R^5 и R^6).

Во втором аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать второй кольцевой гетероатом, выбранный из азота или кислорода.

В дополнительном варианте осуществления R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинильное или пирролидинильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила и метокси.

В еще дополнительном варианте осуществления R^5 и R^6 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинильное кольцо, замещенное метоксильной группой.

Каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкильную или C_3 - C_6 циклоалкильную группу, или R^7 и R^8 могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкокси;

В одном аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать единственный кольцевой гетероатом (являющийся атомом азота, к которому присоединены R^7 и R^8).

Во втором аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать второй кольцевой гетероатом, выбранный из азота или кислорода.

В одном варианте осуществления каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкильную, в частности, метильную, группу.

В другом варианте осуществления R^7 и R^8 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное

кольцо, незамещенное или замещенное, как описано выше в настоящем документе.

Каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^9 и R^{10} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси.

В одном аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать единственный кольцевой гетероатом (являющийся атомом азота, к которому присоединены R^9 и R^{10}).

Во втором аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать второй кольцевой гетероатом, выбранный из азота или кислорода.

В одном варианте осуществления каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную группу. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} оба представляют собой метильную группу.

В дополнительном варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное), необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями), независимо выбранными из флора, хлора, гидроксила, оксо и C_1-C_2 алкокси.

В еще дополнительном варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от 4- до 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо (например, азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное), необязательно замещенное по меньшей мере одним или двумя заместителями, независимо выбранными из флора, хлора, гидроксила, оксо и метокси, в частности, оксо.

Каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную, или C_3-C_6 циклоалкильную группу.

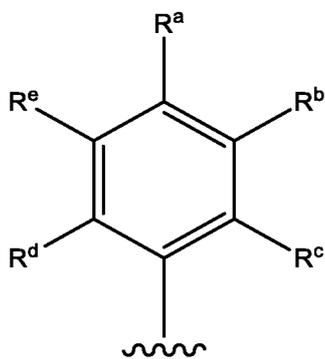
В одном варианте осуществления каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную группу. В другом варианте осуществления R^{11} и R^{12} оба представляют собой метильную группу.

В варианте осуществления изобретения Y^2 представляет собой C и R^2 представляет собой атом водорода или галогена (например, фтор или хлор) или C_1-C_3 алкильную (например, метильную) или амино (NH_2) группу.

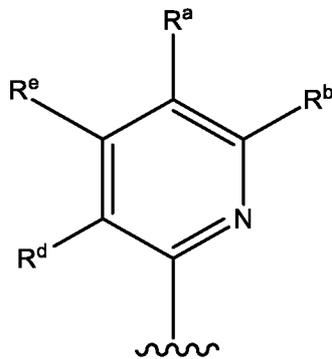
В другом варианте осуществления Y^2 представляет собой C и R^2 представляет собой атом водорода или фтора или метильную группу или аминогруппу.

В варианте осуществления изобретения Y^2 представляет собой N , а R^2 отсутствует.

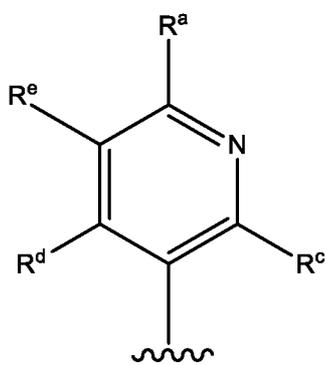
R^3 представляет собой группу формул с (II) по (VIII)



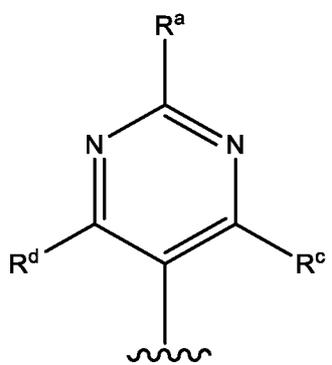
(II),



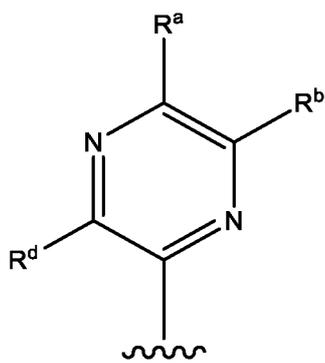
(III),



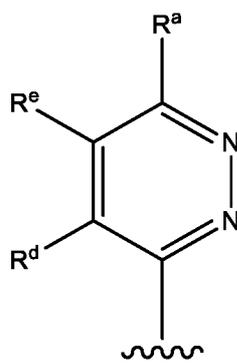
(IV),



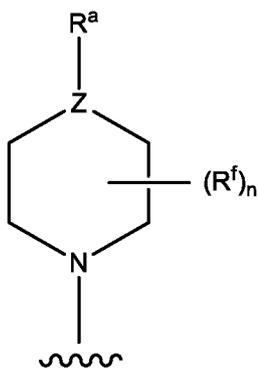
(V),



(VI),



(VII), или



(VIII)

где в формулах с (II) по (VIII) n - это 0 или целое число 1, 2, 3 или 4, Z представляет собой CH или N, R^a представляет собой галоген, циано, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкил, C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенил, C_2-C_6 или C_2-C_4 алкинил или C_3-C_6 циклоалкил, каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкил, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$, и каждый R^f независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкил, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$.

Следует понимать, что если присутствует более одного заместителя $NR^{13}R^{14}$ в любой из формул с (II) по (VIII), то они могут быть одинаковыми или различными.

В варианте осуществления изобретения R^a представляет собой галоген, циано или C_2-C_6 или C_2-C_4 алкинил.

В другом варианте осуществления R^a представляет собой фтор, хлор, циано или C_2-C_4 алкинил.

Еще в другом варианте осуществления R^a представляет собой хлор, циано или этинил.

В одном варианте осуществления изобретения каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_2 алкил, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкил (например, трифторметил) или $NR^{13}R^{14}$.

В дополнительном варианте осуществления каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкил, метокси, трифторметил или $NR^{13}R^{14}$.

В одном варианте осуществления изобретения каждый из R^f независимо представляет собой галоген, C_1 - C_2 алкил, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкил (например, трифторметил) или $NR^{13}R^{14}$.

В дополнительном варианте осуществления каждый R^f независимо представляет собой фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкил, метокси, трифторметил или $NR^{13}R^{14}$.

В другом варианте осуществления n – это 0 в формуле (VIII), так что R^f отсутствует.

В варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой группу формулы (II), в которой R^a , R^b , R^c , R^d и R^e имеют указанные ранее в настоящем документе значения.

В дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой группу формулы (II), в которой R^a представляет собой циано и каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор, хлор, бром, C_1 - C_2 алкил, метокси, трифторметил или $NR^{13}R^{14}$.

В еще дополнительном варианте осуществления R^3 представляет собой группу формулы (II), в которой R^a представляет собой циано, R^c представляет собой метил, и каждый из R^b , R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор или метил.

Еще в другом варианте осуществления R^3 представляет собой группу формулы (II), в которой R^a представляет собой циано, R^c представляет собой метил, и каждый из R^b , R^d и R^e представляет собой водород.

Каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 , или C_1 - C_2 алкильную, или C_3 - C_6 циклоалкильную группу, или R^{13} и R^{14} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или

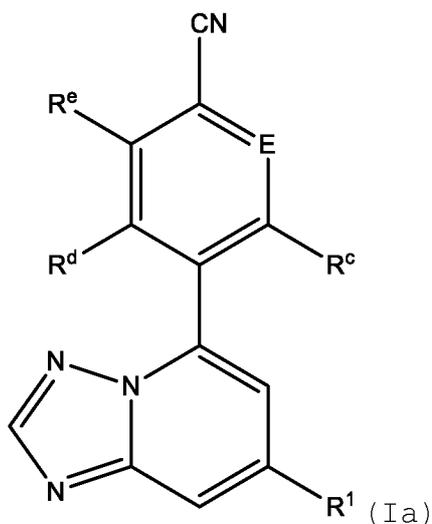
четырьмя заместителями), независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси.

В одном аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать единственный кольцевой гетероатом (являющийся атомом азота, к которому присоединены R^{13} и R^{14}).

Во втором аспекте насыщенное гетероциклическое кольцо может содержать второй кольцевой гетероатом, выбранный из азота или кислорода.

В одном варианте осуществления каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную группу. В другом варианте осуществления каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или метильную группу. Еще в другом варианте осуществления R^{13} и R^{14} оба представляют собой атом водорода.

В одном варианте осуществления изобретение представляет соединение формулы (Ia)



в которой R^1 представляет собой $NHC(O)R^4$ или NR^5R^6 ;

E - это атом азота или CR^b ;

каждый R^b и R^e независимо представляют собой атом водорода или фтора;

каждый R^c и R^d независимо представляют собой атом водорода, фтора или хлора или метильную группу; и

R^4 , R^5 и R^6 имеют вышеуказанное значение.

В одном аспекте R^1 в формуле (Ia) представляет собой $NHC(O)R^4$, где R^4 представляет собой C_1-C_3 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу.

В другом аспекте R^1 в формуле (Ia) представляет собой NR^5R^6 , где каждый R^5 и R^6 представляет собой атом водорода.

Примеры соединений изобретения включают:

- 5-(2,4-дихлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
- 5-(4-хлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
- 4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4-{ 7-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 2-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 2,6-дифтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 3-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 3-метил-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 5-(4-хлор-2-фторфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
- 2-хлор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил }-2-(трифторметил) бензонитрил;
- 5-(4-хлор-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
- 2-метил-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 6-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;
- 5-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;
- 4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;
- 2-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;
- 4-{ 6-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 2-фтор-4-{ 6-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 5-{ 7-хлор-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил }-6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 5-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиримидин-2-карбонитрил;
- 5-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиазин-2-карбонитрил;
- 2,3-дифтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

4-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

3, 5-диметил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридазин-3-карбонитрил;

6-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

2-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-метокси-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

5-метил-6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;

3-этил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-амино-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-бром-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

1- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиперидин-4-карбонитрил;

4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;

4- [7- (гидроксиметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

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

5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоновая кислота;

4- { 7-циклопропил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

4- [7- (пирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -*N*- (2-метоксиэтил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-7-карбоксамид;

4- {7- [(2*S*) -2-метилпирролидин-1-карбонил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- [7- (3-метилпирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -*N*- (3-метоксифенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (3-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (4-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (3-метоксифенил) этил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- (3-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-7-карбоксамид;

N- (4-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (6-метилпиридазин-3-ил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (2-метилпиримидин-5-ил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [(3-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [(4-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- [(3-метоксифенил) метил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
карбоксамид;

N-бутил-5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- [(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил) метил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

- 5-(4-цианофенил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
трет-бутил 3-({[5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-ил] формамид}метил) азетидин-1-карбоксилат;
 5-(4-цианофенил)-*N*-[2-(морфолин-4-ил)этил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(пропан-2-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(циклопропилметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(оксетан-3-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(оксетан-3-илметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(1-метилазетидин-3-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;
 4-(5-{[2-(диметиламино)этил]амино}-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4-{5-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;
 1-[7-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-5-ил]-*N*-метилпирролидин-2-карбоксамид;
 4-{5-[(2*S*)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;
 4-{5-[3-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;
 4-{5-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;
 4-{5-[(1-метилпиперидин-3-ил)амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;
 4-{5-[(1-ацетилпиперидин-3-ил)амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-*a*] пиримидин-7-ил}бензонитрил;

- 4- (5- { [(1-метилпиперидин-4-ил) метил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
- 4- (5- { [2- (2-оксопирролидин-1-ил) этил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
- 4- [5- (диметиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- [5- (пирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- { 5- [(циклопропилметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;
- 4- { 5- [(циклопропилметил) (метил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;
- 4- (5- { [2- (пирролидин-1-ил) этил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
- 4- (5- { [2- (диметиламино) этил] (метил) амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
- 4- (5- { [3- (диметиламино) пропил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
- 4- [5- (2-метилпирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- [5- (3-метилпирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- [5- (2, 5-диметилпирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- [5- (3, 3-диметилпирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- [5- (2-циклопропилпирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- { 5- [2- (2-метилпропил) пирролидин-1-ил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;
- 4- { 5- [(3-метилбутил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;
- 4- [5- (циклопропиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил] бензонитрил;
- 4- { 5- [3- (2-метилпропил) пирролидин-1-ил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил } бензонитрил;

4- (5- {7-азаспиро [3.5]нонан-7-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;

4- {5- [циклопропил (метил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;

4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(циклопропилметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(2-метоксиэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- [7- (этиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- {7- [(оксан-4-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксолан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(2, 2-дифторэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3, 3, 3-трифторпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [3- (морфолин-4-ил) пропил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [(2-гидрокси-2-метилпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3-метоксипропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксолан-2-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [2- (диметиламино) этил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (бензиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- { [(2-фторфенил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(3-фторфенил) метил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(4-фторфенил) метил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (циклопропилметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- [7- (бензилокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

трет-бутил N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] бензамид;

трет-бутил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-фтор-4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- {7- [(3, 3, 3-трифторпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-метилоксетан-3-ил) метил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-фенилоксетан-3-ил) метил] амино } - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [2- (диметиламино) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

2-фтор-4- {7- [2- (пирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (оксолан-2-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4- {7- [2- (2-оксопирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (оксолан-3-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(2-оксопирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(2-оксо-1, 3-оксазолидин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -N-метилацетамид;

2-фтор-4-[7-(морфолин-4-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-(7-{2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N-[5-(4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

трет-бутил 4-[5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 6-[5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2, 6-диазаспиро [3.3] гептан-2-карбоксилат;

метил N-[5-(4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

4-{7-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

4-{6-фтор-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропансульфонамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] бензолсульфонамид;

3-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -1-фенилмочевина;

N-[5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -3-метоксипропанамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-фенилацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метоксиацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклобутанкарбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (оксан-4-ил) ацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метилциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (пиперидин-1-ил) ацетамид;

(2*S*) -*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

(2*R*) -*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (диметиламино) ацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -1-метилциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -4-метилоксан-4-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-метилоксетан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксетан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2, 2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-циклопропилацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метокси-2-метилпропанамида;

1-циано-*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-фторциклобутан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (оксетан-3-ил) ацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- [5- (4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамида;

4- [7- (бензилсульфанил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -*N*- (циклопропилметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (диметиламино) этил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (диметиламино) этил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

2- (азетидин-1-ил) -*N*- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

4- {7-амино-6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

5- (4-этинилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин;

4- (7- { [(пропан-2-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(2, 2, 2-трифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксетан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксетан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(2, 2-дифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- ({ [(3-хлорфенил) метил] амино } метил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- { [(циклопропилметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- ({ [(3-метоксифенил) метил] амино } метил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- {7- [(3-метоксиазетидин-1-ил) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [(оксолан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксолан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [(циклопропиламино) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

циклопропилметил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-метоксиэтил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

1-метилпиперидин-4-ил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

3- (диметиламино) пропил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2- (диметиламино) этил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

оксолан-3-ил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;

2, 6-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-
 ил} бензонитрил;

3-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;

3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-
 ил} бензонитрил;

3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;

3-фтор-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил} пиридин-2-
 карбонитрил;

- 2,3-дифтор-4- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;
- 2-фтор-5-метил-4- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;
- 4- {7-амино- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;
- 4- {7-амино- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} -3-фторбензонитрил;
- 4,6-диметил-5- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} пиримидин-2-карбонитрил;
- 5- {7-амино- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} -6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 5- (4-хлор-3-метоксифенил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;
- 2-фтор-4- {6-фтор- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 4- {6-фтор- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;
- 3-фтор-4- {6-фтор- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 4- {5-амино- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил;
- 4- {7-гидрокси- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 2-фтор-4- {7-гидрокси- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 4- {7-амино- [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} -2-фтор-5-метилбензонитрил;
- 4- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} пиперазин-1-карбонитрил;
- 3,5-дифтор-4- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 2-фтор-3-метил-4- {[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- 4- [7- (метоксиметил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N-{ [5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил} ацетамид;

N-{ [5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил} циклопропанкарбоксамид;

4-{6-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорид;

5-{6-фтор-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

4-[7-(пиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-[7-(4-ацетилпиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-{7-[(2, 3-дигидроксипропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фтор-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

4-{7-хлор-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-2, 3-дифторбензонитрил;

4-{7-хлор-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] формаамид;

6-амино-5-{ [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} пиридин-2-карбонитрил;

N-[5-(4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил]-2-гидроксиацетамид;

N-[5-(4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил]-3, 3, 3-трифтор-2-гидроксипропанаамид;

N-[5-(4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанаамид;

N-[5-(6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

трет-Бутил *N*-[5-(4-циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

N- [5- (4-Циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксетан-2-карбоксамид;

N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

3-Фтор-4- {7- [(2-метоксиэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N- [5- (6-Циано-4-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

5- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -4-метилпиридин-2-карбонитрил;

4- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

5- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-Метил-4- (7- {2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N- [5- (6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

4- {5-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиримидин-7-ил} -2-фтор-5-метилбензонитрил;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -3, 5-дифторбензонитрил;

4- {5- [(Циклопропилметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиримидин-7-ил} -3-метилбензонитрил;

4- {5-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиримидин-7-ил} -3-метилбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2, 2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -3-хлорбензонитрил;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -2, 3-дифторбензонитрил;

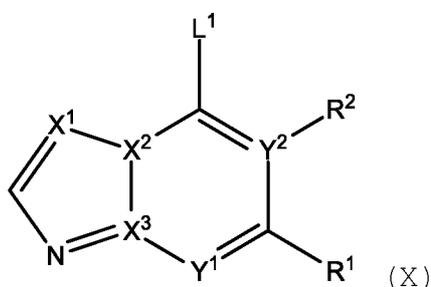
N- [5- (2-Хлор-4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-Циано-5-фтор-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид; и их фармацевтически приемлемые соли.

Необходимо отметить, что каждое из химических соединений, перечисленных выше, представляет собой отдельный и независимый аспект изобретения.

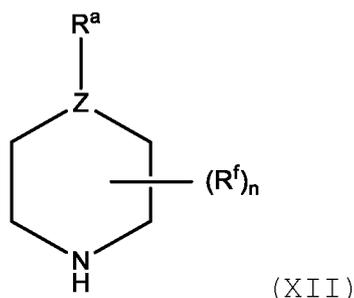
Настоящее изобретение дополнительно представляет процесс приготовления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, который включает

(i) если R^3 представляет собой группу формул с (II) по (VII), взаимодействие соединения формулы (X)



где L^1 представляет собой уходящую группу (например, атом галогена, трибутил станнил, бороновую кислоту ($B(OH)_2$) или бороновый эфир или триметилсилан) и X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , R^1 и R^2 имеют вышеуказанное значение, с соединением формулы (XI), $R^3 - L^2$, где L^2 представляет собой фрагмент бороновой кислоты или боронового эфира или атом водорода, и R^3 имеет вышеуказанное значение, в присутствии палладиевого катализатора (например, хлорида палладия(II), ацетата палладия(II), бис(дибензилиденацетон) палладия(0) или тетракис(трифенилфосфин) палладия) и основания (например, карбоната натрия, карбоната калия, фосфата калия и т.п.); или

(ii) если R^3 представляет собой группу формулы (VIII), взаимодействие соединения формулы (X), как определено в (i) выше, с соединением формулы (XII)



где n , Z , R^a и R^f имеют указанное выше значение;

и необязательно выполнение после этого одной или более из следующих процедур:

- преобразование соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- удаление любых защитных групп;
- образование фармацевтически приемлемой соли.

Процесс (i) легко проходит в атмосфере азота, в органическом растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, ацетонитрил или *N*-метилпирролидон, и при температуре в диапазоне, например, от 20°C до 120°C.

Процесс (ii) легко проходит в органическом растворителе, таком как диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидон, этанол, изопропиловый спирт, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и при температуре в диапазоне, например, от 20°C до 180°C.

Соединения формул (X), (XI) и (XII) либо доступны для приобретения, либо хорошо известны в литературе, либо могут быть приготовлены при помощи известных методик.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) может быть преобразовано в другое соединение формулы (I). Например, соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой алкокси карбонильную группу, $-C(O)OR^4$, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой гидроксиметильную группу, путем взаимодействия первого с восстанавливающим агентом, таким как борогидрид лития, в присутствии полярного растворителя, такого как тетрагидрофуран, при температуре в диапазоне от 0°C до 20° или 25°C.

В альтернативном варианте соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой карбоксильную группу, может быть

преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой амидную группу, $-C(O)NR^5R^6$, при взаимодействии первого с амином формулы (XX), HNR^5R^6 , где R^5 и R^6 имеют указанные ранее в настоящем документе значения,

(a) в присутствии известного связующего реагента, такого как EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) или HOAt (7-аза-1-гидроксibenзотриазол), или (b) с HATU (1-[бис(диметиламино)метилen]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой атом галогена, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой $-NR^5R^6$, путем взаимодействия первого с амином формулы (XX), HNR^5R^6 , (a) в полярном растворителе, таком как этанол, в атмосфере азота и при повышенной температуре, например, в диапазоне от 70°C до 180°C, или (b) в присутствии палладийорганического катализатора, например, трис(добензилиденацетон)дипалладия (0), и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина с основанием, таким как карбонат цезия, в полярном растворителе, таком как диоксан, при повышенной температуре, например, в диапазоне от 90°C до 150°C.

Соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой атом галогена, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой группу, $-OR^4$, путем взаимодействия первого со спиртом формулы (XXIa), R^4OH , где R^4 имеет указанное ранее в настоящем документе значение, в присутствии ацетата палладия(II) и [1,1'-бинафтален]-2-илди-*трет*-бутилфосфина в углеводородном растворителе, таком как толуол, в атмосфере азота и при повышенной температуре, например, в диапазоне от 100°C до 130°C.

Соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой атом галогена, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой $-SR^4$, путем взаимодействия первого с тиолом формулы (XXIb), $NaSR^4$, в полярном

растворителе, таком как диметилформамид, в атмосфере азота и при комнатной температуре (от 20° до 25°C).

Соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой атом галогена, может быть преобразовано в соответствующее соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой группу, $-NHC(O)R^4$, путем взаимодействия первого с соединением формулы (XXII), $R^4C(O)NH_2$, где R^4 имеет указанное ранее в настоящем документе значение, в присутствии карбоната цезия, палладийорганического катализатора, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0), и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина, в полярном растворителе, таком как диоксан и в атмосфере азота.

В альтернативном варианте соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой группу, $-NHC(O)R^4$, могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (I), в которых R^1 представляет собой аминогруппу, с соединениями формулы (XXIII), $R^4C(O)L^3$, где L^3 представляет атом галогена, например, хлора, и R^4 имеет указанное ранее в настоящем документе значение, в присутствии каталитического количества *N,N*-диметилформамид.

В другом альтернативном варианте соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой группу, $-NHC(O)R^4$, могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (I), в которых R^1 представляет собой аминогруппу, с соединениями формулы (XXIV), $R^4C(O)OH$, где R^4 имеет указанное ранее в настоящем документе значение.

(a) в присутствии известного связующего реагента, такого как EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) или HOAt (7-аза-1-гидроксибензотриазол), или (b) с HATU (1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, или

(c) с раствором пропилфосфинового ангидрида в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Специалистам в данной области понятно, что в процессах, происходящих по настоящему изобретению, может потребоваться

защита определенных функциональных групп, таких как фенольные, гидроксильные или аминогруппы в реагентах, при помощи защитных групп. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать введение и/или удаление одной или более защитных групп на соответствующей стадии.

Защита функциональных групп и снятие с них защиты описано в работе «Защитные группы в органической химии» под редакцией Дж.У.Ф. МакОми, «Пленум пресс», 1973 г., и в работе «Защитные группы в органическом синтезе», 3-е издание, Т.У. Грин и П.Г.М. Уатс, «Уайли-Интерсаенс», 1999 г.

Соединения формулы (I) выше могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно соль присоединения кислоты, такую как соль муравьиной кислоты, полусоль муравьиной кислоты, хлористоводородную, гидробромидную, бензенсульфонатную (безилат) соль, сахарин (например, моносахарин), трифторацетатную, сульфатную, азотнокислую, фосфатную, уксуснокислую, фумаровокислую, малеиновокислую, виннокислую, молочнокислую, лимоннокислую, пировинограднокислую, янтарнокислую, валерианокислую соль, соль пропановой кислоты, бутаноатную, малоновокислую, щавелевокислую, 1-гидрокси-2-нафтоинокислую (ксинафоат), метансульфонатную или р-толуенсульфонатную соль.

В одном аспекте изобретения соединения формулы (I) могут иметь одну или более радиоактивных меток. Такие радиоактивные метки могут быть введены при помощи реактивов, содержащих радиоактивные метки, в процессе синтеза соединений формулы (I), либо могут быть введены путем связывания соединений формулы (I) с комплексообразующими фрагментами, способными связываться с атомом радиоактивного металла. Такие варианты соединений с радиоактивными метками можно использовать, например, в визуализационной диагностике.

Если не указано иное, любой указанный в настоящем документе атом может также быть изотопом названного атома. Например, термин «водород» охватывает ^1H , ^2H и ^3H . По аналогии необходимо понимать, что атомы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , атомы азота включают ^{14}N и ^{15}N , и атомы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O .

В дополнительном аспекте изобретения соединения формулы (I) могут быть изотопно-мечеными. Как использовано в настоящем описании, «изотопно-меченое» соединение - это соединение, в котором распространенность определенного нуклида в определенном положении атома в молекуле увеличивается сверх уровня, который встречается в природе.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть в форме гидратов или сольватов, которые образуют аспект настоящего изобретения. Такие сольваты могут быть образованы с общими органическими растворителями, включая, но не ограничиваясь этим, спиртовые растворители, например, метиловый, этиловый или изопропиловый спирт.

Если соединения формулы (I) могут существовать в стереоизомерной форме, следует понимать, что изобретение охватывает использование всех геометрических и оптических изомеров (включая атропоизомеры) соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Использование таутомером и их смесей также составляет аспект настоящего изобретения. Особенно предпочтительны энантиомерно чистые формы.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть аморфными или в полиморфной форме или представлять смесь любого из названного, каждый вариант из которых образует аспект настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают активностью фармацевтических препаратов и могут использоваться для лечения состояний, связанных с фактором, индуцируемым гипоксией (HIF), и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от HIF.

Таким образом, настоящее изобретение представляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как указано ранее в настоящем документе, для применения в терапии, в частности для лечения состояний, связанных с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от HIF.

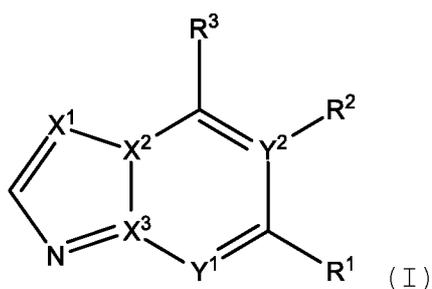
Настоящее изобретение также представляет использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

как указано ранее в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения состояний, связанных с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от НIF.

Настоящее изобретение дополнительно представляет способ лечения состояния, связанного с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от НIF, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как указано ранее в настоящем документе.

Примеры предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения перечислены ниже.

[1] Соединение формулы (I)



где

X¹ представляет собой N; X² представляет собой N; X³ представляет собой C; Y¹ представляет собой CH;

R¹ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гидроксиполкил, -OR⁴, -SR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -(CH₂)_mNHC(O)R⁴, -(CH₂)_mNHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NH₂SO₂R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_mNR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶ или от 4- до 9-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкилкарбонила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, C₁-C₆ алкоксикарбонила, -(CH₂)_pNR⁷R⁸ и C(O)NR⁷R⁸);

m - это 0 или 1;

p - это 0 или 1;

R⁴ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆

алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, NR^9R^{10} , оксетанила, оксоланила и оксанила), C_3-C_6 циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, циано и C_1-C_6 алкила), C_6-C_{10} арил или от 4- до 7-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом);

каждый R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{10} арила, от 5- до 10-членного гетероарила и от 4- до 7-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила и фенила), C_1-C_6 алкилкарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 4- до 7-членный гетероциклил, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной группы необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, и C_1-C_6 алкилкарбонила,

или R^5 и R^6 могут совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^7 и R^8 могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^9 и R^{10} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C₁-C₆ алкокси;

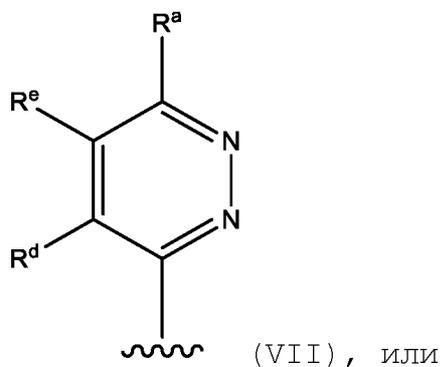
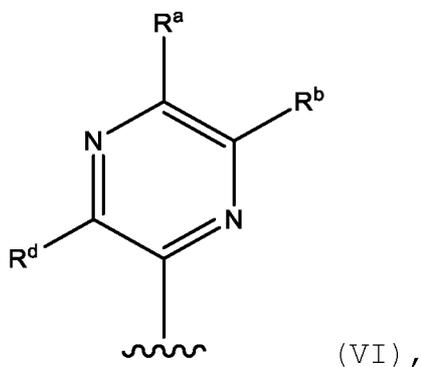
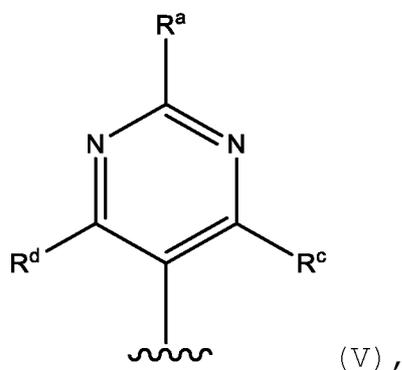
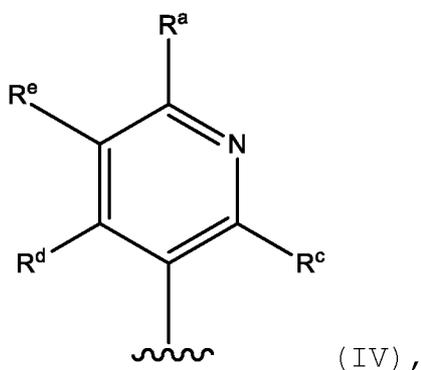
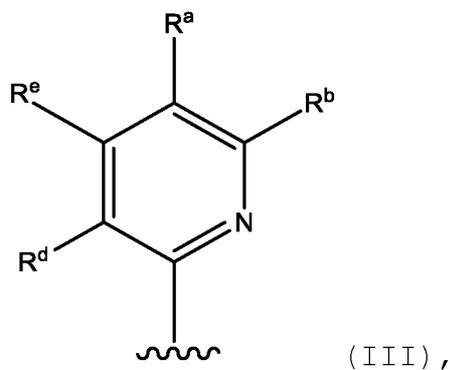
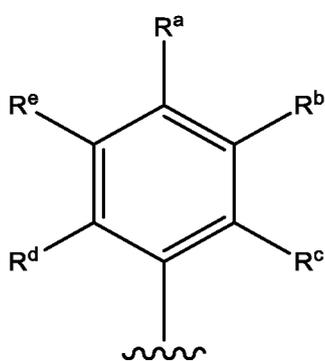
каждый R¹¹ и R¹² независимо представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу;

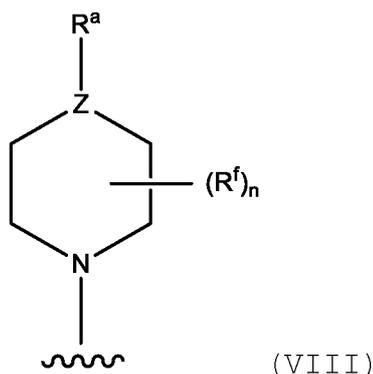
Y² представляют собой C или N;

если Y² представляет собой C, R² представляет собой атом водорода или галогена или C₁-C₃ алкильную группу или аминогруппу;

если Y² представляет собой N, R² отсутствует;

R³ представляет собой группу формул с (II) по (VIII)





где в формулах с (II) по (VIII) n - это 0 или целое число от 1 до 4, Z представляет собой CH или N , R^a представляет собой галоген, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, и каждый R^f независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; и

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильную группу, или R^{13} и R^{14} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[2] Соединение по пункту [1] выше, отличающееся тем, что R^1 представляет собой

- (i) водород,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропил,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гидроксиметил,
- (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) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, или

(xviii) от 4- до 9-членный гетероцикл, включающий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, который либо не замещен, либо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_2 алкилкарбонила, C_1 - C_2 алкокси, циклопропила, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ и $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

[3] Соединение по пункту [1] выше, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ или $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ и m равно 0.

[4] Соединение по пункту [1], [2] или [3] выше, отличающееся тем, что R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, трифторметила, C_1 - C_2 алкокси, циклопропила, фенила, NR^9R^{10} , оксетанила, оксоланила и оксанила), C_3 - C_4 циклоалкил (незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, циано и C_1 - C_2 алкила), фенил или от 4- до 6-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный одной или двумя C_1 - C_6 алкильными группами).

[5] Соединение по пункту [1], [2], [3] или [4] выше, отличающееся тем, что каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой

- (i) водород,
- (ii) от C_1 до C_5 алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, метокси, циклопропила, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, фенила, от 5- до 6-членного гетероарила и от 4- до 6-членного гетероцикла, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклического заместителей необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными

из фтора, хлора, оксо, метила, метокси, C₁-C₄ алкоксикарбонила и фенила),

(iii) метилкарбонил,

(iv) циклопропил,

(v) фенил,

(vi) от 5- до 6-членный гетероарил, или

(vii) от 4- до 6-членный гетероциклил,

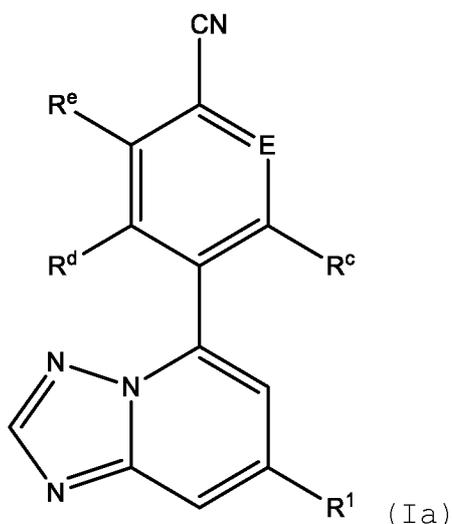
причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (группы (v), (vi) и (vii) выше) необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из метила, метокси и C₁-C₂ алкилкарбонила.

[6] Соединение по пункту [1], [2], [3], [4] или [5] выше, отличающееся тем, что R³ представляет собой группу формулы (II) или группу формулы (IV).

[7] Соединение по пункту [1], [2], [3], [4], [5] или [6] выше, отличающееся тем, что R^a представляет собой циано.

[8] Соединение по пункту [1], [2], [3], [4] или [5], отличающееся тем, что R³ представляет собой группу формулы (II), в которой R^a представляет собой циано, R^c представляет собой метил, и каждый из R^b, R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор или метил.

[9] Соединение по пункту [1] выше формулы (Ia),



где R¹ представляет собой NHC(O)R⁴ или NR⁵R⁶;

E - это атом азота или CR^b;

каждый R^b и R^e независимо представляет собой атом водорода или фтора;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой атом водорода, фтора или хлора или метильную группу;

R^4 представляет собой C_1-C_3 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу; и

каждый R^5 и R^6 представляет собой атом водорода.

[10] Соединение формулы (I), как указано в п. [1] выше, являющееся следующим: :

5-(2,4-дихлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

5-(4-хлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

4-{ 7-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

2-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

2,6-дифтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-метил-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

5-(4-хлор-2-фторфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

2-хлор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил }-2-

(трифторметил) бензонитрил;

5-(4-хлор-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

2-метил-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

6-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;

5-{ [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;

2-фтор-4-{ [1,2,4] триазоло [1,5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;

4-{ 6-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

2-фтор-4-{ 6-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

5-{ 7-хлор-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил }-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиримидин-2-карбонитрил;

5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиразин-2-карбонитрил;

2, 3-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

4-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

3, 5-диметил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридазин-3-карбонитрил;

6-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

2-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-метокси-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

5-метил-6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;

3-этил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-амино-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-бром-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

1- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиперидин-4-карбонитрил;

4- [7- (гидроксиметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

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

5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоновая кислота;

4- {7-циклопропил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- [7- (пирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -N- (2-метоксиэтил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

4- {7- [(2S) -2-метилпирролидин-1-карбонил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- [7- (3-метилпирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -N- (3-метоксифенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (3-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (4-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -N- [2- (3-метоксифенил) этил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- (3-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- (4-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -N- (6-метилпиридазин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -N- (2-метилпиримидин-5-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [(3-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [(4-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -N- [(3-метоксифенил) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -N-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N-бутил-5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-[(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил) метил]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) метил]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

трет-бутил 3-({[5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил] формамид} метил) азетидин-1-карбоксилат;

5-(4-цианофенил)-*N*-[2-(морфолин-4-ил) этил]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-[2-(4-метилпиперазин-1-ил) этил]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(пропан-2-ил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(циклопропилметил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(оксетан-3-ил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(оксетан-3-илметил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(1-метилазетидин-3-ил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

5-(4-цианофенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-карбоксамид;

4-{7-амино-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-[(циклопропилметил) амино]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-[(2-метоксиэтил) амино]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-[7-(этиламино)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-[(оксан-4-илметил) амино]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-[(оксолан-3-илметил) амино]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(2,2-дифторэтил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3,3,3-трифторпропил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [3- (морфолин-4-ил) пропил] амино} - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [(2-гидрокси-2-метилпропил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3-метоксипропил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксолан-2-илметил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [2- (диметиламино) этил] амино} - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (бензиламино) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- { [(2-фторфенил) метил] амино} - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(3-фторфенил) метил] амино} - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(4-фторфенил) метил] амино} - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (циклопропилметокси) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- [7- (бензилокси) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

трет-бутил N- [5- (4-цианофенил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

N- [5- (4-цианофенил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил] бензамид;

трет-бутил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-фтор-4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- {7- [(3, 3, 3-трифторпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-метилоксетан-3-ил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-фенилоксетан-3-ил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [2- (диметиламино) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

2-фтор-4- {7- [2- (пирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (оксолан-2-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4- {7- [2- (2-оксопирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (оксолан-3-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (2-оксопирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (2-оксо-1, 3-оксазолидин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -N-метилацетамид;

2-фтор-4- [7- (морфолин-4-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4- [7- (3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

4- [7- (3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- {2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N- [5- (4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

трет-бутил 4- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 6- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2, 6-диазаспиро [3.3] гептан-2-карбоксилат;

метил *N*- [5- (4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] карбамат;

4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

4- {6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропансульфонамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] бензолсульфонамид;

3- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -1-фенилмочевина;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-метоксипропанамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-фенилацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метоксиацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклобутанкарбоксамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (оксан-4-ил) ацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метилциклопропан-1-карбоксамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (пиперидин-1-ил) ацетамид;

(2*S*) -*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамида;

(2R)-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-2-(диметиламино) ацетамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] оксолан-3-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] оксан-3-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-4-метилоксан-4-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-3-метилоксетан-3-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] оксетан-3-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-2-циклопропилацетамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-2-метокси-2-метилпропанамида;

1-циано-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-3-фторциклобутан-1-карбоксамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-2-(оксетан-3-ил) ацетамид;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N-[5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил]-3,3,3-трифторпропанамида;

4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5-(4-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-сульфонамида;

5- (4-цианофенил) -N- [2- (диметиламино) этил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-сульфонамид;

5- (4-цианофенил) -N- [2- (диметиламино) этил] -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-сульфонамид;

2- (азетидин-1-ил) -N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-7-ил] ацетамид;

4- {7-амино-6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;

5- (4-этинилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;

4- (7- { [(пропан-2-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(2, 2, 2-трифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксетан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксетан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(2, 2-дифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- ({ [(3-хлорфенил) метил] амино } метил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- { [(циклопропилметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- ({ [(3-метоксифенил) метил] амино } метил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- {7- [(3-метоксиазетидин-1-ил) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [(оксолан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(оксолан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [(циклопропиламино) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

циклопропилметил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

- 2-метоксиэтил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- 1-метилпиперидин-4-ил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- 3- (диметиламино) пропил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- 2- (диметиламино) этил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- оксолан-3-ил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) -
[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- 4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-
метилбензонитрил;
- 4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-
фторбензонитрил;
- 4, 6-диметил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} пиримидин-2-карбонитрил;
- 5- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -6-
метилпиридин-2-карбонитрил;
- 5- (4-хлор-3-метоксифенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
- 2-фтор-4- {6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;
- 4- {6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-
метилбензонитрил;
- 3-фтор-4- {6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;
- 4- {7-гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;
- 2-фтор-4- {7-гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;
- 4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фтор-5-
метилбензонитрил;
- 4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} пиперазин-1-
карбонитрил;
- 3, 5-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-
ил} бензонитрил;

- 2-фтор-3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- [7- (метоксиметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;
- N- { [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил } ацетамид;
- N- { [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил } циклопропанкарбоксамид;
- 4- { 6-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- { 7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорид;
- 5- { 6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 4- [7- (пиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;
- 4- [7- (4-ацетилпиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;
- 4- { 7- [(2, 3-дигидроксипропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -3-метилбензонитрил;
- N- [5- (4-циано-3-фтор-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;
- 4- { 7-хлор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2, 3-дифторбензонитрил;
- 4- { 7-хлор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2-фтор-5-метилбензонитрил;
- N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] формамид;
- 6-амино-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-гидроксиацетамид;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифтор-2-гидроксипропанамид;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-гидрокси-2-метилпропанамид;

N- [5- (6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

трет-Бутил *N*- [5- (4-циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

N- [5- (4-Циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] оксетан-2-карбоксамид;

N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

3-Фтор-4- {7- [(2-метоксиэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N- [5- (6-Циано-4-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

5- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -4-метилпиридин-2-карбонитрил;

4- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

5- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-Метил-4- (7- {2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N- [5- (6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3,5-дифторбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-хлорбензонитрил;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2,3-дифторбензонитрил;

N- [5- (2-Хлор-4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид; или

N-[5-(4-Циано-5-фтор-2-метилфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[11] Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как указано в п. [1] выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем и необязательно одним или более другими терапевтическими средствами.

[12] Фармацевтическая композиция по п. [11] выше, являющаяся ингибитором пролилгидроксилазы.

[13] Фармацевтическая композиция по п. [11] выше, являющаяся агентом для лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

[14] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как указано в [1] выше, для применения в терапии.

[15] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как указано в п. [1] выше, для использования в лечении острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

[16] Способ ингибирования PND у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как указано в п. [1] выше.

[17] Способ лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как указано в п. [1] выше.

[18] Использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как указано в п. [1] выше, для получения лекарственного препарата для лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

В контексте настоящего описания термин «терапия» также включает «профилактику», если нет конкретных указаний об обратном. Термины «терапевтический» и «терапевтически» должны истолковываться соответственно.

Ожидается, что профилактика, в первую очередь, касается людей, у которых ранее наблюдались описанные нарушения или состояния, либо у которых по иным причинам высока вероятность развития описанных нарушений или состояний. Человек попадает в группу риска по развитию определенных нарушений или состояний, как правило, если у его близких родственников наблюдались подобные нарушения или состояния, либо если в результате генетической диагностики или обследования была обнаружена уязвимость к развитию подобного нарушения или состояния, либо если у человека наблюдается продромальная стадия заболевания.

Термины «лечить», «лечение», «лечащий» включают улучшение описанных в настоящем документе состояний. Термины «лечить», «лечение», «лечащий» включают все процессы, обеспечивающие замедление, прерывание, прекращение, контроль или остановку состояния или развития состояний, описанных в настоящем документе, но не обязательно означают полное устранение всех симптомов или излечение состояния. Предполагается, что термины «лечить», «лечение» и «лечащий» включают терапевтическое, а также профилактическое лечение данных состояний.

Используемые в настоящем описании термины «состояние», «нарушение» и «заболевание» относятся к любому нездоровому или ненормальному состоянию. Термин «состояния, связанные с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от HIF» включает состояния, нарушения и заболевания, при которых ингибирование PHD, в

частности PHD1, оказывает терапевтический эффект, такие как гипоксические или ишемические состояния, примеры которых включают:

(1) **Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения:** инсульт; инфаркт миокарда; включая острый инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность; атеросклероз; хроническая венозная недостаточность; сердечный цирроз печени; диабет; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; заболевание периферических артерий; и окклюзионное поражение артерии;

(2) **Гематологические нарушения:** анемия;

(3) **Легочные нарушения:** хроническое обструктивное заболевание легких; эмболия легких; горная болезнь; острая дыхательная недостаточность; и интерстициальное заболевание легких (ILD), включая идеопатическое ILD, такое как идиопатический легочный фиброз, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организуемая пневмония, респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких, острая интерстициальная пневмония или лимфоидная интерстициальная пневмония;

(4) **Почечные нарушения:** острая почечная недостаточность; острое поражение почек; хроническая почечная недостаточность; и ишемически-реперфузионное повреждение почек;

(5) **Рак:** лейкемия (хронический миелобластный лейкоз и хроническая лимфоцитарная лейкемия); рак молочной железы; рак мочеполовой системы; рак кожи; рак костей; рак предстательной железы; рак печени; рак мозга; рак гортани, желчного пузыря, прямой кишки, парашитовидных желез, щитовидной железы, надпочечной железы, нервной ткани, мочевого пузыря, головы, шеи, желудка, бронхов и почек; базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак, метастатическая карцинома кожи, остеосаркома, саркома Юинга, ретикулосаркома и саркома Капоши; миелома, гигантоклеточная опухоль, инсулинома, острые и хронические лимфоцитарные и гранулоцитарные опухоли; волосатоклеточная опухоль, аденома, медуллярная карцинома, феохромоцитомы, нейромы слизистых, ганглионеврома кишечника,

гиперпластическая опухоль корнеального нерва, опухоль марфаноидного внешнего вида, опухоль Вильма, семинома, опухоль яичников, опухоль лейомиомы матки, дисплазия шейки матки, нейробластома, ретинобластома, миеلودиспластический синдром, рабдомиосаркома, астроцитомы, неходжкинская лимфома, злокачественная гиперкальциемия, истинная полицитемия, аденокарцинома, глиобластома мультиформа, глиома, лимфомы и злокачественные меланомы; и

(б) **Нарушения со стороны печени:** ишемически-реперфузионное повреждение печени.

Соединение может быть полезным для предотвращения или лечения, например, таких заболеваний, как заболевания сердца (гипертрофия сердца, острая сердечная недостаточность и хроническая сердечная недостаточность, в том числе застойная сердечная недостаточность, сердечная миопатия, стенокардия, миокардит, аритмия, тахикардия, инфаркт миокарда и т.п.), ишемия миокарда, венозная недостаточность, прогрессирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда, гипертензия, легочное сердце, атеросклероз, в том числе атеросклероз (аневризма, коронарный артериальный склероз, мозговой артериальный склероз, периферический артериальный склероз и т.д.), вмешательство (чрескожная коронарная ангиопластика, стентирование, коронарная ангиоскопия, внутрисосудистый ультразвук, коронарная тромболитическая терапия и т.д.), и утолщение/закупорка сосудов/поражение органов в связи с пересадкой сердца, сосудистая реокклюзия или рестеноз после операции шунтирования, респираторные заболевания (синдром холода, пневмония, астма, легочная гипертензия, легочный тромбоз/легочная эмболия и т.п.), поражения костей (неметаболические поражения костей, такие как перелом кости, повторный перелом, деформация/деформирующий спондилез кости, остеосаркома, миелома, дизостоз и сколиоз, дефект кости, остеопороз, остеомалация, рахит, остит, фиброз, нефрогенная остеодистрофия, болезнь Педжета, миелит с окоченением, хронический ревматоидный артрит, гонартроз и разрушение ткани суставов при их аналогичных поражениях и т.д.), воспалительные заболевания (ретинопатия, нефропатия, поражение

нервов, артрит, такой как хронический ревматоидный артрит, остеоартрит, ревматоидный миелит и периостит, послеоперационные воспаления и травмы, ремиссия набухания, фарингит, цистит, atopический дерматит, воспалительные кишечные заболевания, такие как болезнь Крона и язвенный колит, менингит, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания легких, такие как пневмония, силикоз, саркоидоз легких и туберкулез легких и т.п.), аллергические заболевания (аллергический ринит, конъюнктивит, гастроинтестинальная аллергия, поллиноз, анафилаксия и т.п.), лекарственная зависимость, дегенеративные заболевания нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, энцефалит, энцефалит при AIDS и т.п.), поражение центральной нервной системы (такие нарушения, как кровоизлияние в мозг, инфаркт мозга, их последствия и осложнения, травма головы, спинальная травма, отек мозга и т.п.), деменция, дефекты памяти, нарушение сознания, амнезия, симптом тревоги, симптомы нервной системы, дискомфорт ментального состояния, психопатии (депрессия, эпилепсия, алкоголизм и т.п.), ишемическое нарушение периферического кровообращения, глубокий тромбоз вен, обструктивное заболевание периферического кровообращения, облитерирующий артериосклероз, обструктивный тромбоангиит, диабет (диабет 1 типа, диабет 2 типа, диабет типа 1,5 (LADA (поздний аутоиммунный диабет взрослых), диабет беременных, диабет с недостаточной секрецией инсулина, диабет тучных, нарушение толерантности к глюкозе (IGT), IFG (ослабленная глюкоза натощак), IFG (ослабленная гликемия натощак), и т.п.), осложнения диабета (нервные расстройства, нефропатия, ретинопатия, катаракта, макроангиопатия, остеопения, диабетическая гиперосмолярная кома, инфекционные заболевания (респираторная инфекция, инфекция мочевого тракта, инфекция пищеварительного тракта, инфекция кожи и мягких тканей, инфекция нижних конечностей и т.п.), диабетическая гангрена, ксеростомия, снижение слуха, диабетическое цереброваскулярное нарушение, диабетическое нарушение периферического кровообращения и т.п.), недержание мочи, нарушения метаболизма/обмена веществ (ожирение (например,

злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазменное ожирение, гипофизарное ожирение, гипоплазменное ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, детское ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение, центральное ожирение и т.п.), гиперфагия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе и т.п.), синдром резистентности к инсулину, синдром X, синдром висцерального ожирения, нарушение функции мужской или женской половой системы, цереброваскулярное нарушение (бессимптомное цереброваскулярное нарушение, транзиторный церебральный ишемический приступ, инсульт, цереброваскулярная деменция, гипертензивная энцефалопатия, церебральный инфаркт и т.д.), отек мозга, нарушение мозгового кровообращения, рецидив и последствия цереброваскулярных нарушений (невротические симптомы, психические симптомы, субъективные симптомы, нарушение жизненной активности и т.п.), заболевания почек (нефрит, гломерулонефрит, гломерулосклероз, почечная недостаточность, тромботическая микроангиопатия, диабетическая нефропатия, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, осложнения при диализе, поражение органов, включая нефропатию как последствие облучения и т.п.), заболевания глаз (глаукома, глазная гипертензия и т.п.), тромбоз, множественные нарушения органов, эндотелиальная дисфункция, другие болезни системы кровообращения (ишемическое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Рейно, болезнь Бергера и т.п.), хронические окклюзионные болезни легких, интерстициальная пневмония, пневмоцистная пневмония, нарушения соединительной ткани (например, системная эритематозная волчанка, склеродермия, полиартериит и т.д.), заболевания печени (гепатит и цирроз, в том числе хронические типы и т.п.), нарушение пищеварения (гастрит, язва желудка, рак желудка, послеоперационный гастрит, диспепсия, язва пищевода, панкреатит, полипы кишечника, холецистит, геморрой, грыжи пищевода и желудка и т.п.), Гематологические/гемопэтические нарушения (эритроцитоз, сосудистая пурпура, аутоиммунная

гемолитическая анемия, синдром рассеянной внутрисосудистой коагуляции, множественная миелопатия и т.п.), солидные опухоли, опухоли (злокачественная меланома, злокачественная лимфома, рак пищеварительных органов (например, желудка, кишечника и т.д.) и т.п.), рак и рак после общего истощения, раковые метастазы, эндокринопатия (болезнь Аддисона, синдром Кушинга, феохромоцитомы, первичный альдостеронизм и т.п.), урологические заболевания/заболевания мужской мочеполовой системы (цистит, гипертрофия предстательной железы, рак предстательной железы, половые инфекции и т.п.), гинекологические заболевания (климактерические расстройства, токсемия при беременности, эндометриоз, фибромиома матки, болезни яичников, заболевания молочной железы, половые инфекции и т.п.), инфекционные заболевания (вирусные инфекции, вызванные, например, цитомегаловирусом, вирусом гриппа и герпеса, риккетсиозные инфекции, болезни, вызванные бактериальными инфекциями, и т.п.), токсикозы (сепсис, септический шок, эндотоксиновый шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока и т.д.), кожные заболевания (келлоиды, гемангиома, псориаз и т.д.).

Для вышеупомянутых терапевтических применений вводимая дозировка, разумеется, будет зависеть от использованного соединения, типа введения, предпочтительного лечения и указанного нарушения. Например, дневная доза соединения изобретения при вдыхании может варьироваться от 0,05 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг). В альтернативном варианте, если соединение вводят перорально, то дневная доза соединения изобретения может варьироваться от 0,01 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 микрограмм на килограмм массы тела (мкг/кг).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться самостоятельно, но, как правило, вводятся в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль (активный ингредиент) формулы (I) сочетается с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно представляет фармацевтическую композицию, включающую соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как указано ранее в настоящем описании, в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Настоящее изобретение еще дополнительно представляет процесс приготовления фармацевтической композиции изобретения, включающей смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как указано ранее в настоящем описании, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Традиционные методики выбора и приготовления подходящих фармацевтических составов описаны, например, в книге М.Е. Аултона «Фармацевтика: наука создания лекарственных форм», издательство «Черчилль Ливингстон», 1988 г. ("Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988).

Фармацевтически приемлемыми адъювантами, разбавителями или носителями, которые можно использовать в фармацевтических композициях изобретения, являются такие адъюванты, разбавители или носители, которые традиционно применяются в технологии приготовления лекарственных средств и включают, без ограничения, сахара, сахарные спирты, крахмалы, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такой как человеческий сывороточный альбумин, буферные растворы, такие как фосфаты, глицерин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполного глицерида с насыщенными жирными кислотами растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, динатрийгидрофосфат, дикалийфосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут вводиться перорально, парентерально, ингаляционным аэрозолем, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. Предпочтительно пероральное

введение. Фармацевтические композиции изобретения могут содержать любые традиционные нетоксичные фармацевтические приемлемые адъюванты, разбавители или носители. Термин «парентеральный», как использовано в настоящем описании, включает техники подкожного, внутрикожного, внутривенного, интраартикулярного, внутрисуставного, внутригрудинного, интратекального, внутриочагового и внутричерепного введения или вливания.

Фармацевтические композиции могут быть в стерильной инъекционной форме, например, в виде стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Суспензия может быть составлена согласно известным методам с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым разбавителям и растворителям, которые можно использовать, относятся маннитол, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для получения инъекционных препаратов, так же как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в полиоксиэтилированном виде. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать спиртовой разбавитель или диспергатор с длинной цепью.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой пригодной для перорального введения дозированной форме, включающей, без ограничения, капсулы, таблетки, порошки, гранулы и водные суспензии и растворы. Данные дозированные формы готовятся согласно хорошо известным технологиям приготовления лекарственных средств. В случае

таблеток, предназначенных для перорального введения, обычно применяемыми носителями являются лактоза и кукурузный крахмал. Обычно также добавляют такие смазывающие вещества, как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсул полезны такие разбавители, как лактоза и сухой кукурузный крахмал. Когда для перорального введения используются водные суспензии, активный ингредиент соединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Данные композиции можно получить путем смешивания действующего вещества с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидким при ректальной температуре, поэтому оно плавится в прямой кишке, высвобождая действующее вещество. Такие вещества включают, без ограничения, кокосовое масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно вводить в виде назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с хорошо известными технологиями приготовления лекарственных средств, и такие композиции могут представлять собой растворы в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других приемлемых консервантов, промоторов абсорбции, усиливающих биологическую доступность, фторуглеродов и/или других известных солюбилизаторов или диспергаторов.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет включать от 0,05 до 99% масс. (массовая доля в процентах), более предпочтительно от 0,05 до 80% масс., и еще более предпочтительно от 0,10 до 70% масс., и даже более предпочтительно от 0,10 до 50% масс. действующего вещества, причем все процентные соотношения по массе рассчитаны на основе общего состава.

Соединения по изобретению (то есть соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли) могут также вводить

совместно с другими соединениями, используемыми для лечения вышеуказанных состояний.

Таким образом, изобретение дополнительно касается комбинации методов лечения, в которых соединение по данному изобретению или фармацевтическая композиция или препарат, включающий соединение по данному изобретению, вводится с другим терапевтическим средством или средствами для лечения одного или более перечисленных выше состояний. Такие терапевтические средства можно выбрать из следующего:

(I) блокаторы рецепторов ангиотензина-II, такие как Кандесартан, Лозартан, Валсартан, Ирбесартан, Телмисартан, Олмесартан или Азилсартан;

(ii) диуретики;

(iii) ингибиторы АПФ и ренина;

(iv) антагонисты адренергического альфа рецептора; и

(v) вазодилататоры.

В таких комбинированных препаратах используют соединения по настоящему изобретению в описанных в настоящем документе дозировках и другие фармацевтически активные агенты в допустимых дозировках.

Для дальнейшего объяснения настоящего изобретения используются следующие наглядные примеры, в которых использованные исходные материалы и реактивы можно приобрести у коммерческих поставщиков или приготовить по описанным в литературе методам.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали при 400 МГц или 300 МГц, как заявлено, и при 300,3 К, если не указано иное; химические сдвиги (δ) выражены в миллионных долях. Спектры регистрировали на спектрометре Bruker 400 AVANCE, оборудованном 5 мм датчиком BBFO с программным обеспечением Bruker TopSpin 2.1, или на спектрометре Bruker 400 AVANCE-III, оборудованном 5 мм датчиком BBFO с программным обеспечением Bruker TopSpin 3.0, или на спектрометре Bruker AVANCE II 300 МГц, оборудованном 5 мм датчиком DUL с программным обеспечением Bruker TopSpin 1.3.

Оценку чистоты производили при помощи одного или более из следующего:

сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография (СВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектированием (фотодиодная матрица) для широкого диапазона длины волн, обычно 220–450 нм, при помощи системы Waters Acquity UPLC, оборудованной колонками СВЭЖХ Acquity UPLC VEN или HSS C18 (внутр. диаметр 2,1 мм, длина 50 мм), работающей при температуре 50 или 60 °С. Подвижные фазы, как правило, состояли из ацетонитрила или метанола, смешанных с водой, содержащей либо 0,1% муравьиной кислоты, либо 0,025% аммиака. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с одной квадрупольной линзой Waters SQD с использованием ионизация при атмосферном давлении;

сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография (СВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектированием (фотодиодная матрица) для широкого диапазона длины волн, обычно 200–500 нм с использование системы СВЭЖХ Waters Acquity H-класса с программным обеспечением Empower-2. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с одной квадрупольной линзой Waters SQD с использованием электрораспылительной ионизации. Подвижная фаза состояла из 5 мМ ацетата аммония или 0,1% муравьиной кислоты и ацетонитрила с использованием колонок СВЭЖХ Acquity UPLC VEN или HSS C18 (внутр. диаметр 2,1 мм, длина 50 мм);

жидкостная хромато-масс-спектрометрия с ультрафиолетовым детектированием (фотодиодная матрица) для широкого диапазона длин волн, обычно 200–500 нм, и также детектирование производилось при длине волна 260 нм и диапазоне частоты 80 с использованием системы Shimadzu Nexera LCMS-2020 с программным обеспечением Lab Solution. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с одной квадрупольной линзой с использованием электрораспылительной ионизации. Мобильная фаза состояла из 20 мМ ацетата аммония, смешанного с водой и метанолом с использованием колонки Waters X-bridge (C18, 5 мкм, 4,6 мм внутр. диам. x 150 мм);

жидкостная хромато-масс-спектрометрия с ультрафиолетовым детектированием (фотодиодная матрица) для широкого диапазона длины волн, обычно 200-500 нм с использованием системы Waters ZQ-2000 с программным обеспечением Empower-1. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с одной квадрупольной линзой Waters ZQ с использованием электрораспылительной ионизации. Мобильные фазы состояли из 0,1% аммиака, смешанного с водой и ацетонитрилом с использованием колонки Waters X-bridge (C18, 5 мкм, 4,6 мм внутр. диам. x 150 мм).

Соединения очистили при помощи хроматографии с нормальными фазами на силикагеле с использованием картриджей Biotage или Isolute KP-Sil или картриджей Kinesis Telos Silica, или на основном силикагеле с использованием картриджей Biotage или Isolute KP-NH, или при помощи способов обращенно-фазовой хроматографии с использованием картриджей Biotage или Isolute KP-C18-HS, или картриджей SCX-2 или Strata «захватил-выпустил» (анг. - «catch-release»), или препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

Препаративную ВЭЖХ производили при помощи одного или более из следующего:

система Agilent Technologies серии 1100 или система жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с самоочищением Waters, использующей, как правило, колонки C18 с внутренним диаметром 19 мм и 250 мм длиной, такие как XBridge или SunFire, с размером частиц 5 мкм, при комнатной температуре;

система проведения препаративной ВЭЖХ Shimadzu, как правило, с использованием колонок C18 19 мм (внут.д.) x 150 мм (длина), 5 мкм, или колонок C8 20 мм (внут.д.) x 250 мм (длина), 5 мкм, при комнатной температуре. Управление системой проведения препаративной ВЭЖХ Shimadzu осуществляется при помощи программного обеспечения LC-Solution.

Подвижные фазы, как правило, состояли из ацетонитрила или метанола, смешанных с водой, содержащей либо 0,1% муравьиной кислоты, либо 0,1% аммиака, если не указано иное.

Комнатная температура в следующих примерах означает температуру от 20°C до 25°C.

Сокращения

Ac ацетил

AcOH уксусная кислота

app. (каж.) кажущийся (спектральный)

aq (водн.) водный

Bn, Bzl бензил

Boc, Boc *трет*-бутоксикарбонил

bp точка кипения

br (шир.) широкий (спектральный)

Bu, *n*-Bu нормальный (первичный) бутил

t-Bu *трет*-бутил

Bz бензоил

CBZ, Cbz бензилоксикарбонил

CD₂Cl₂ дейтерированный дихлорметан

CDCl₃ дейтерированный хлороформ

CD₃CN дейтерированный ацетонитрил

m-CPBA *мета*-хлорпероксибензойная кислота

Cy циклогексил

δ химический сдвиг в м.д. в сторону слабого поля от тетраметилсилана

d (д) день (дней); дублет (спектральный);

dba дибензилиденацетон

DCM дихлорметан

DCM-*d*₂ дейтерированный дихлорметан

DIAD Диизопропилазодикарбоксилат

диоксан 1,4-диоксан

DIPEA *N,N*-диизопропилэтиламин

DMA диметилацетамид

DMF (DMFA) диметилформаид

DMF-DMA *N,N*-диметилформаид диметил ацетал

DMSO (DMCO) диметилсульфоксид

DMSO-*d*₆ (DMCO-*d*₆) пердейтерированный диметилсульфоксид

DPPA дифенилфосфорилазид

drpf 1,1'- бис (дифенилфосфино) ферроцен
 агент Итона 7,7% масс. растов фосфорпентоксида в
 метансульфоновой кислоте
 ES электроспрей
 Et этил
 EtOAc этилацетат
 EtOH этанол
 h (ч) час (часов)
 HATU 1- [бис (диметиламино) метилен] -1H-1,2,3-триазоло [4,5-
 b] пиридиний-3-оксид гексафторфосфат
 HBTU *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1H-бензотриазол-1-ил) уроний
 гексафторфосфат
 HPLC (ВЭЖХ) высокоэффективная жидкостная хроматография
 Hz (Гц) герц
 IPA изо-пропиловый спирт
 L (л) литр (-ов)
 LDA диизопропиламид лития
 μ (мк) микро
 m (м) мультиплет (спектральный); метр (-ов); милли
 M (M) молярный (моль/литр); мега
 Me метил
 MeOH метанол
 Метанол-*d*₄ дейтерированный метанол
 mg (мг) миллиграмм
 min (мин) минута (-ы); минимум
 mL (мл) миллилитр
 mmol (ммоль) миллимоль
 mmolar (ммоляр) миллимолярный (миллимоль на литр, mM (mM))
 mol (мол) моль (моли); молекулярный (например, в мол. массе)
 mp точка плавления
 Ms, mesyl метилсульфонил
 MS (МС) масс-спектрометрия
 MTBE метил трет-бутиловый эфир
 MW молекулярная масса
 m/z отношение массы к заряду

NaHMDS (ГМДСН) гексаметилдисилазан натрия
NBS *N*-бромсукцинимид
NCS *N*-хлорсукцинимид
nm (нм) нанометр (-ы)
NMP *N*-метилпирролидон
NMR (ЯМР) ядерный магнитный резонанс
[(Циннамил)PdCl]₂ Бис[циннамил палладий(II) хлорид]
obsc. (скрыт.) скрытый пик (спектральный)
petrol (петролейный эфир) диапазон кипения петролейного
эфира 40–60°C
Ph фенил
Фазовый сепаратор Фазовый сепаратор Biotage (Деталь № 120-
1908-F)
PMB *p*-метоксибензил
ppm (м.д.) миллионных долей
ppt преципитат
Pr, *n*-Pr пропан-1-ил
*i*Pr изопропил
PTFE политетрафторэтилен
q кватрет (спектральный)
rt комнатная температура
s (с) синглет (спектральный); секунда (-ы)
sat. насыщенный
SCX сильная катионообменная смола
STAB триацетоксиборгидрид натрия
t (т) триплет (спектральный)
t (*T*) время; температура в градусах по Цельсию (°C)
TEA триэтиламин
Tf, trifyl трифторметансульфонил
TFA трифторуксусная кислота
TFAA трифторуксусный ангидрид
THF тетрагидрофуран
tlc (ТСХ) тонкослойная хроматография
TMEDA *N,N,N',N'*-тетраметил-1,2- этилендиамин
TMS триметилсилил

Ts, tosyl пара-толуолсульфонил

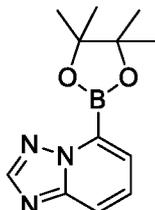
UV (УФ) ультрафиолет

Xantphos (Ксантфос) 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

X-Phos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

1. Промежуточные продукты

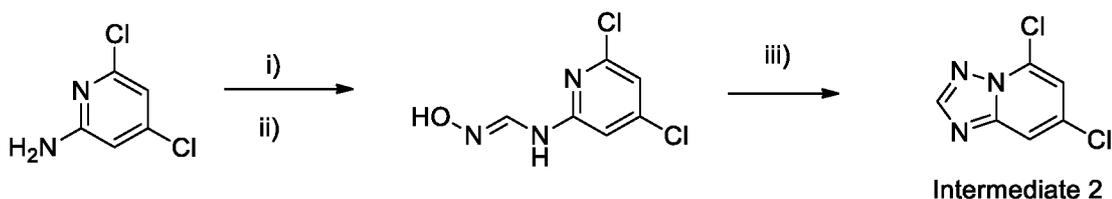
Промежуточный продукт 1 5-(Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин



Перемешиваемый раствор 5-бром-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридина (CAS 143329-58-2, 0,25 г, 1,262 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,401 г, 1,578 ммоль) и ацетата калия (0,248 г, 2,52 ммоль) в сухом DMF (6,31 мл) вакуумировали и продували азотом. К этому добавили PdCl₂(dppf) (0,052 г, 0,063 ммоль). Реакцию нагревали при 100°C в азоте в течение 20 ч. Реакцию разбавили EtOAc и отфильтровали через целит. Целит промыли EtOAc и фильтрат концентрировали для получения коричневого масла. Его взяли для следующего этапа без очистки.

MS ES⁺: 246

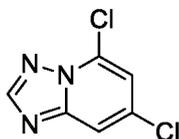
Схема 1



Intermediate 2	Промежуточный продукт 2
----------------	-------------------------

Реагенты: i) DMF-DMA, IPA ii) NH₂OH.HCl, MeOH iii) реагент Итона

Промежуточный продукт 2 5,7-Дихлор-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин



Этап 1:

DMF-DMA (5,13 мл, 38,3 ммоль) добавили к раствору 4,6-дихлорпиридин-2-амин (CAS 116632-24-7, 5 г, 30,7 ммоль) в EtOH (150 мл). Реакцию нагревали до 85°C в течение 75 мин. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, затем удалили растворитель *in vacuo* для получения (E)-N'-(4,6-дихлорпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанимида в виде коричневого масла, который взяли для следующего этапа без очистки.

Этап 2:

Хлоргидрат гидроксиламина (2,99 г, 43,0 ммоль) добавили к раствору (E)-N'-(4,6-дихлорпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанимида (6,70 г, 30,7 ммоль) в MeOH (133 мл) в азоте. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растерли с водой, путем фильтрации собрали твердое вещество и промыли водой. Твердое вещество высушивали в вакууме в течение ночи с образованием (E)-N-(4,6-дихлорпиридин-2-ил)-N'-гидроксиметанимида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,13 (с, 2 H) 7,68 (д, J=10 Гц, 1 H) 9,89 (д, J=10 Гц, 1 H) 10,44 (с, 1 H)

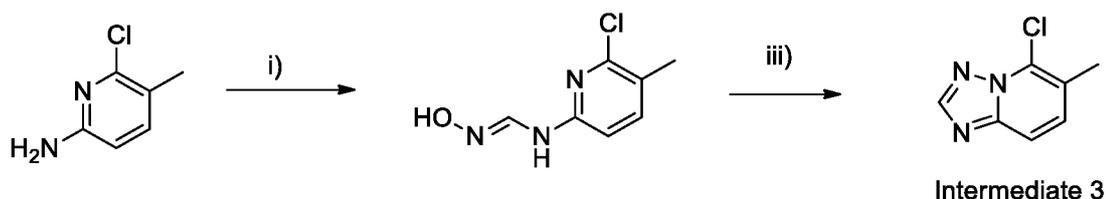
Этап 3:

(E)-N-(4,6-дихлорпиридин-2-ил)-N'-гидроксиметанимид (6,12 г, 29,7 ммоль) и реагент Итона (30 мл) соединили и нагревали до 105°C в течение 20 мин. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, разбавили ледяной водой и повысили основность при помощи K₂CO₃ до pH 8. Полученный раствор дважды экстрагировали EtOAc, органические слои объединили и высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали до получения коричневого твердого вещества. Твердое вещество кристаллизировали из MTBE с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,76 (д, J=2 Гц, 1 H) 8,16 (д, J=2 Гц, 1 H) 8,66 (с, 1 H)

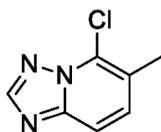
MS ES⁺: 188

Схема 2



Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ii) TFAA

Промежуточный продукт 3 5-Хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Этап 1:

Раствор 6-хлор-5-метилпиридин-2-амина (CAS 442129-37-5, 1 г, 7,01 ммоль) в IPA (10 мл) обработали DMF-DMA (1,315 мл, 9,82 ммоль). Смесь нагревали до появления конденсации в течение 2 часов. Реакцию перестали нагревать, обработали хлоргидратом гидроксиламина (0,682 г, 9,82 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo*, и остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с образованием *N'*-(6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)-*N*-гидроксииметанимидамида.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 2,20 (с, 3 H) 6,91-7,03 (м, 1 H) 7,55-7,61 (м, 1 H) 7,63-7,69 (м, 1 H) 9,43-9,53 (м, 1 H) 10,17 (с, 1 H)

MS ES⁺: 186

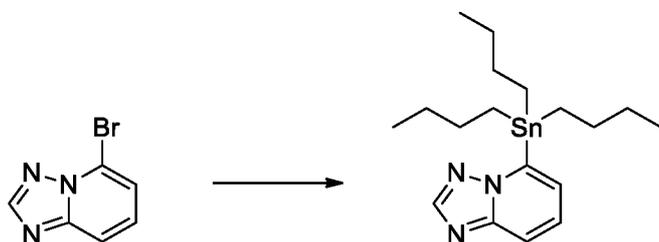
Этап 2:

Суспензию *N'*-(6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)-*N*-гидроксииметанимидамида (0,5 г, 2,69 ммоль) в THF (7 мл) обработали TFAA (0,419 мл, 2,96 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 2,5 ч. Реакцию охладили до комнатной температуры, приостановили насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (x2). Органические фазы соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,46 (с, 3 Н) 7,65–7,75 (м, 1 Н) 7,78–7,85 (м, 1 Н) 8,55 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 168

Схема 3

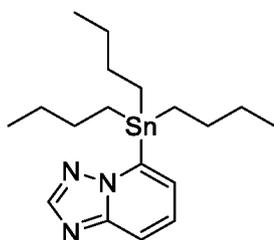


Intermediate 4

Промежуточный продукт 4

5-(Трибутилстаннил) -

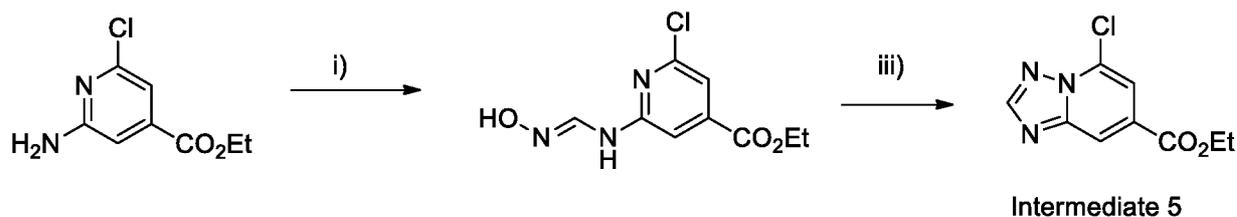
[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин



К перемешиваемому раствору 5-бром-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридина (CAS 143329-58-2, 2 г, 10,1 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли $n\text{-BuLi}$ [2,5 М в гексане] (4,85 мл, 12,1 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакцию перемешивали при -78°C в течение 20 минут. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли три- n -бутилин хлорид (3,29 мл, 12,1 ммоль) в течение 5 мин через шприц. Реакцию перемешивали при -78°C еще в течение 45 минут. Реакцию приостановили при -78°C насыщенным (водн.) NaHCO_3 . Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу промыли водой и соляным раствором, затем просушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт абсорбировали на диатомите и очищали колоночной хроматографией на основном силикагеле (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с образование титкульного соединения.

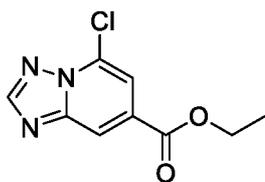
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,75–0,90 (м, 9 Н) 1,19–1,33 (м, 12 Н) 1,45–1,63 (м, 6 Н) 7,11–7,22 (м, 1 Н) 7,50–7,63 (м, 1 Н) 7,72–7,80 (м, 1 Н) 8,46 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 410

Схема 4

Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ii) TFAA

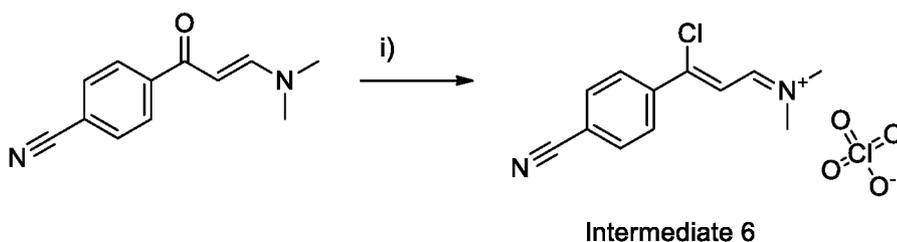
Промежуточный продукт 5 Этил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат



Приготовлено по описанию для 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (Промежуточный продукт 3) из этил 2-амино-6-хлорпиридин-4-карбоксилата (CAS 28056-05-5) с образованием титульного соединения.

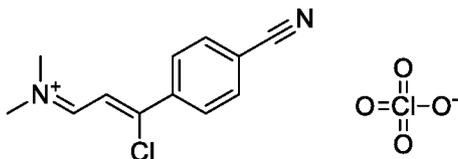
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 1,32-1,44 (м, 3 H) 4,34-4,45 (м, 2 H) 7,78 (с, 1 H) 8,37 (с, 1 H) 8,79 (с, 1 H)

MS ES^+ : 226

Схема 5

Реагенты: i) POCl_3 , DCM

Промежуточный продукт 6 [(2Z)-3-Хлор-3-(4-цианофенил)проп-2-ен-1-илиден]диметилазаний перхлорат

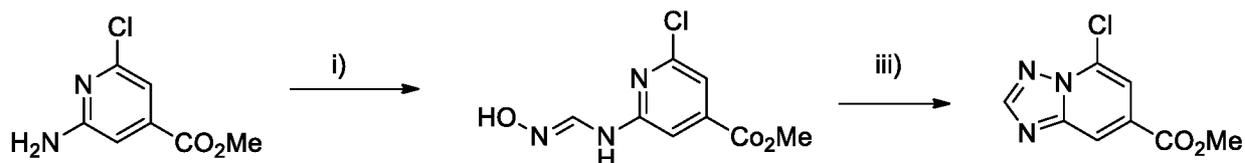


POCl_3 (0,512 мл, 5,49 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]бензонитрила (CAS 96604-38-5, 1,1 г, 5,49 ммоль) в DCM (5,5 мл) при 0°C в азоте. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов.

Реакционную смесь вылили в ледяной раствор перхлората лития (1,753 г, 16,48 ммоль) в воде (14 мл) и путем фильтрации собрали образованное твердое вещество, затем промыли водой и холодным диэтиловым эфиром с образованием титульного соединения.

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

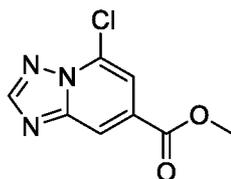
Схема 6



Intermediate 7

Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ii) TFAA

Промежуточный продукт 7 Метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат

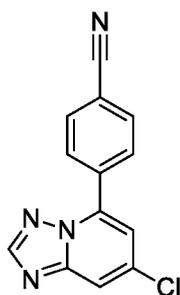


Приготовлено по описанию для 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 3**) из метил 2-амино-6-хлорпиридин-4-карбоксилата (CAS 1005508-80-4) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 212

Промежуточный продукт 8 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



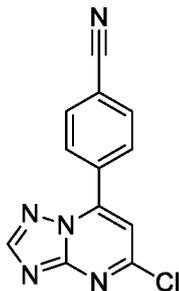
Суспензию 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**, 1,5 г, 7,98 ммоль), (4-

цианофенил)бороновой кислоты (**CAS 126747-14-6**, 1,231 г, 8,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,292 г, 0,399 ммоль) и Na₂CO₃ (0,888 г, 8,38 ммоль) в диоксане (22 мл) и воде (4,4 мл) вакуумировали и заполнили N₂. Реакцию нагревали до появления конденсации в течение 2 часов. Реакцию вылили в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Органические соединения соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,61-7,68 (м, 1 H) 8,03-8,13 (м, 2 H) 8,15-8,20 (м, 1 H) 8,21-8,27 (м, 2 H) 8,57-8,67 (м, 1 H)

MS ES⁺: 255

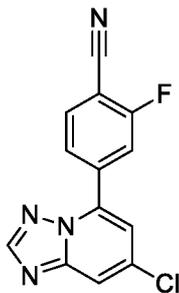
Промежуточный продукт 9 4-{5-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил



Воду (35 мл) добавили к перемешиваемой суспензии 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (**CAS 78706-26-0**, 2 г, 10,58 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,774 г, 1,058 ммоль), Na₂CO₃ (1,178 г, 11,11 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (**CAS 126747-14-6**, 1,555 г, 10,58 ммоль) в диоксане (176 мл) в азоте. Реакцию нагревали до 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (3 x). Органические экстракты объединили и концентрировали. Неочищенный продукт поместили на картридж катионного обмена, промыли MeOH, затем элюировали раствором 2M аммоний/MeOH. В результате концентрации *in vacuo* образовали титульное соединение.

MS ES⁺: 256

Промежуточный продукт 10 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-2-фторбензонитрил

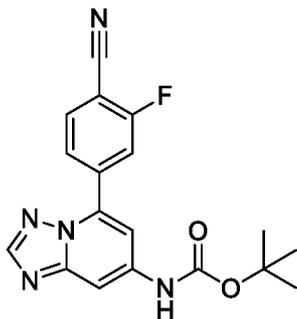


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 3**) и (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 843663-18-3) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,74 (1 H, д, $J=2$ Гц) 8,13-8,19 (2 H, м) 8,21-8,28 (2 H, м) 8,63 (1 H, с)

MS ES⁺: 273

Промежуточный продукт 11 *трет*-Бутил *N*-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбомат

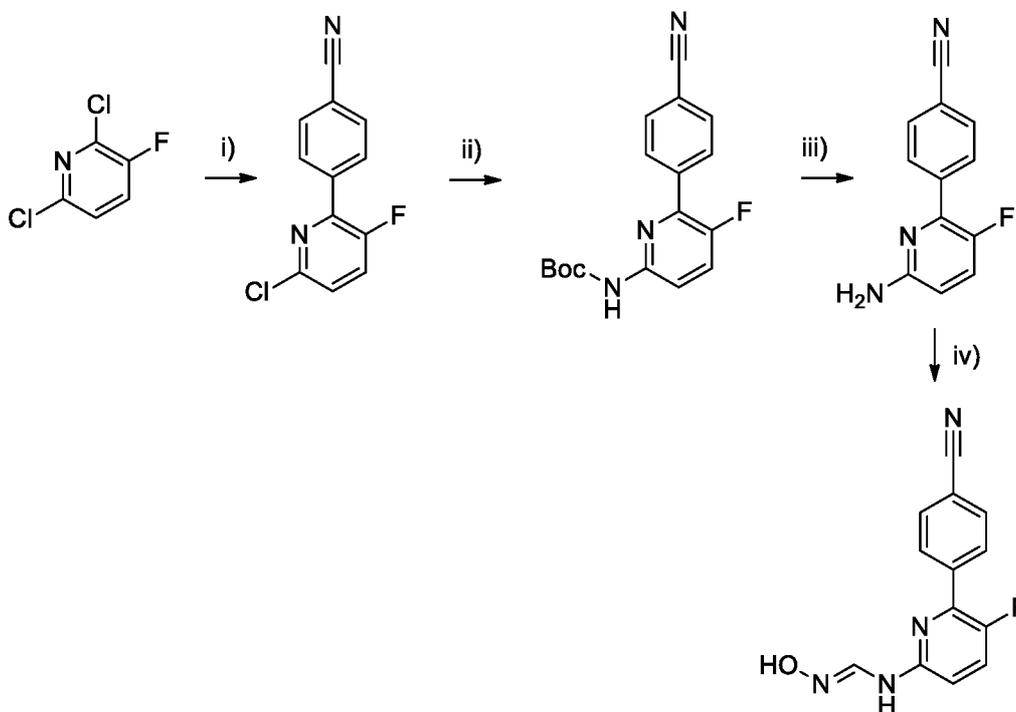


Раствор 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 10**, 3,55 г, 9,11 ммоль), *трет*-бутил карбамата (CAS 4248-19-5, 1,281 г, 10,94 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,835 г, 0,911 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,230 г, 0,483 ммоль) и Cs₂CO₃ (8,91 г, 27,3 ммоль) в диоксане (30 мл) вакуумировали и заполнили N₂ трижды. Реакцию нагревали в N₂ до 100°C в течение ночи. Реакцию вылили в EtOAc и промыли соляным раствором, органическую фазу отделили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток абсорбировали на MgSO₄ и очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,53 (с, 9 H) 7,51 (с, 1 H) 7,90-7,98 (м, 2 H) 8,10-8,23 (м, 2 H) 8,42 (с, 1 H) 10,09 (с, 1 H)

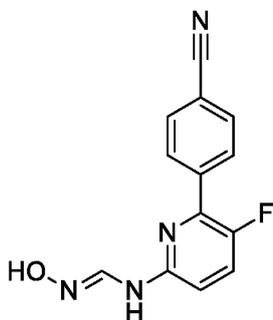
MS ES⁺: 354

Схема 7



i) Тетраakis K_2CO_3 , 4-цианобороновая кислота, ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Cs_2CO_3 , трет-бутил карбамат, дициклогексил (2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, iii) HCl , диоксан, iv) DMF-DMA, IPA, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

Промежуточный продукт 12 (E)-N-[6-(4-Цианофенил)-5-фторпиридин-2-ил]-N'-гидроксиметанимидаид



Этап 1:

Суспензию 2,6-дихлор-3-фторпиридина (CAS 52208-50-1, 0,5 г, 3,01 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 0,487 г, 3,31 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин)палладия (0) (0,139 г, 0,120 ммоль) и K_2CO_3 (0,833 г, 6,02 ммоль) в THF (6 мл)

и воде (3 мл) продули N_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу разъединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% DCM в петролейном эфире на SiO_2) с образованием 4-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,65-7,75 (м, 1 H) 7,92-8,13 (м, 5 H)

MS ES⁺: 233

Этап 2:

Колбу, содержащую суспензию 4-(6-хлор-3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила (0,300 г, 1,290 ммоль), трет-бутил карбамата (0,181 г, 1,547 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,031 г, 0,064 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,118 г, 0,129 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,26 г, 3,87 ммоль) в диоксане (5 мл), вакуумировали и заполнили N_2 . Реакцию нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Реакцию вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% DCM в петролейном эфире, затем 0-50% EtOAc *in* DCM) с образованием трет-бутил N-[6-(4-цианофенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбамата.

MS ES⁻=312

Этап 3:

Раствор трет-бутил [6-(4-цианофенил)-5-фторпиридин-2-ил]карбамата (0,325 г, 0,519 ммоль) и HCl (4M в диоксане, 0,648 мл, 2,59 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавили еще HCl (0,648 мл, 2,59 ммоль) нагревали реакцию до 50°C в течение 4 часов. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили SCX-2, поместив и промыв MeOH, затем элюируя 2M NH_3 в MeOH. Подходящие фракции собрали и концентрировали *in vacuo* с образованием 4-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила.

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

MS ES⁺: 214

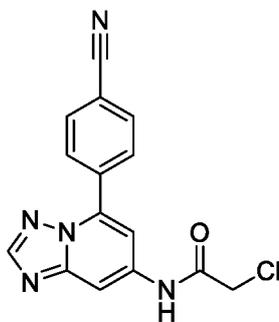
Этап 4:

Раствор 4-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил) бензонитрила (0,160 г, 0,750 ммоль) и DMF-DMA (0,141 мл, 1,05 ммоль) в IPA (2,5 мл) нагревали до появления конденсации в течение 2 ч. Температуру снизили до 50°C и добавили хлоргидрат гидроксилamina (73,0 мг, 1,05 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C в течение 30 мин, затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растерли с EtOH, отфильтровали и высушили с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺=257

Промежуточный продукт 13 2-Хлор-N-(5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил) ацетамид



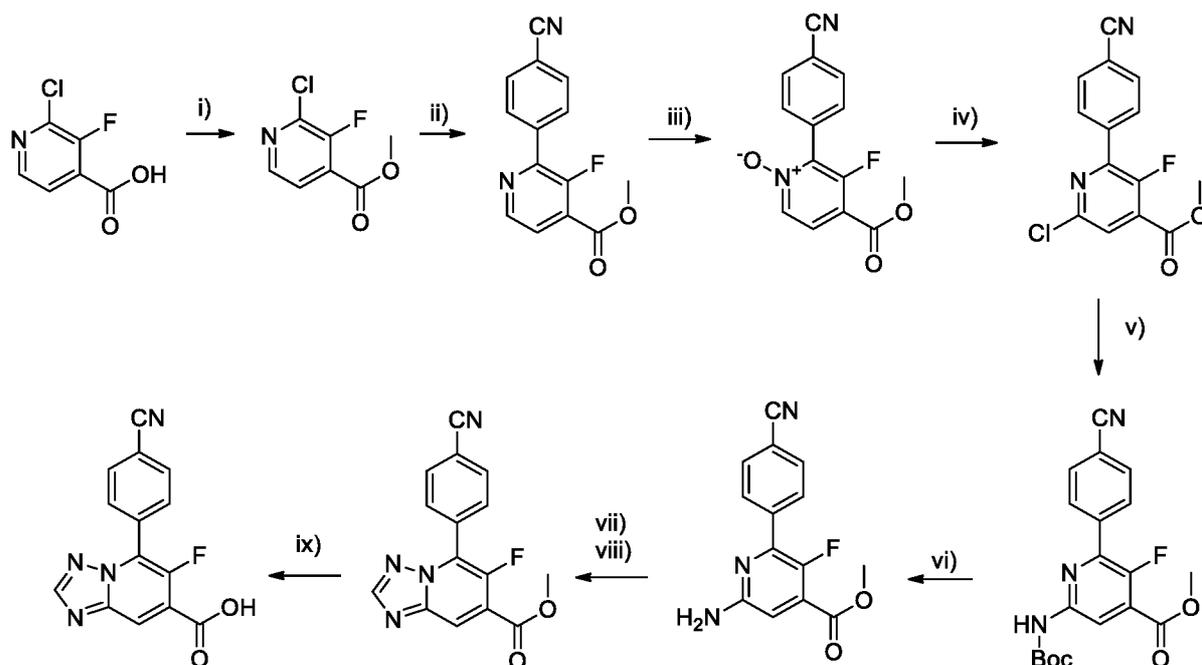
Раствор TEA (0,308 мл, 2,208 ммоль) и HCl соли 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрила (**Пример 100**) (200 мг, 0,736 ммоль) в DMF (2,5 мл) охладили до 0°C и добавили хлорацетилхлорид (**CAS 79-04-9**, 0,088 мл, 1,104 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Реакцию разбавили соляным раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили флэш-

хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.д. 4,40 (с, 2 H) 7,92 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,02 (шир. с., 1 H) 8,13 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,34 (с, 1 H) 8,49 (с, 1 H) 9,81-9,98 (м, 1 H)

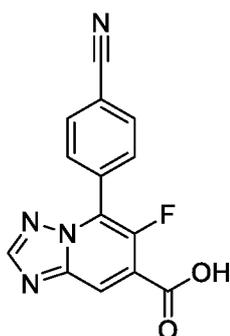
MS ES⁺: 312

Схема 8



Реагенты: i) TMS-диазометан, MeOH, DCM ii) (4-цианофенил бороновая кислота, PdCl₂(dppf), Na₂CO₃, диоксан, вода iii) *m*-CPBA, DCM, iv) POCl₃, v) трет-бутил карбамат, Pd₂(dba)₃, дициклогексил (2', 4', 6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин, Cs₂CO₃, диоксан, vi) HCl, диоксан, vii) DMF-DMA, TEA, IPA, затем хлоргидрат гидроксиламина, viii) TFAA, THF, ix) LiOH, MeOH, THF

Промежуточный продукт 14 5-(4-Цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновая кислота



Этап 1:

Суспензию 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбоновой кислоты (CAS 628691-93-0, 2 г, 11,39 ммоль) в MeOH (7 мл) и DCM (21 мл) при 0°C обработали TMS-Диазометаном (5,70 мл, 11,39 ммоль), вводя его по каплям. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию приостановили AcOH (0,5 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием метил 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ м.д. 3,97 (с, 3 H) 7,76-7,86 (м, 1 H) 8,29-8,40 (м, 1 H)

Этап 2:

Суспензию метил 2-хлор-3-фторпиридин-4-карбоксилата (1,7 г, 8,97 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 1,384 г, 9,42 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (0,366 г, 0,448 ммоль) и Na₂CO₃ (0,998 г, 9,42 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (5 мл) продули N₂ и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакцию охладили до комнатной температуры и разделили между EtOAc и водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% DCM в петролейном эфире на SiO₂) с образованием метил 2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата.

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

MS ES⁺: 257

Этап 3:

Раствор метил 2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата (1,27 г, 4,96 ммоль) в DCM (20 мл) обработали *m*-CPBA (1,326 г, 7,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакцию разбавили DCM, промыли насыщенным раствором бикарбоната, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием 2-(4-цианофенил)-3-фтор-4-(метоксикарбонил)пиридин 1-оксида, который использовали на следующем этапе без очистки.

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

MS ES⁺: 273

Этап 4:

Раствор 2-(4-цианофенил)-3-фтор-4-(метоксикарбонил)пиридин 1-оксида (1,35 г, 4,96 ммоль) в POCl_3 (9,24 мл, 99 ммоль) нагревали до 60°C в течение 24 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo*, и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0–50% EtOAc в петролейном эфире на SiO_2) с образованием метил 6-хлор-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата.

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

MS ES⁺: 291

Этап 5:

В колбу поместили метил 6-хлор-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилат (1,03 г, 3,54 ммоль), трет-бутил карбамат (0,830 г, 7,09 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,068 г, 0,142 ммоль), Cs_2CO_3 (2,309 г, 7,09 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,065 г, 0,071 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды заполняли N_2 . Добавили диоксан (12 мл) и смесь нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакцию охладили до комнатной температуры и разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата, который использовали на следующем этапе без очистки.

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

MS ES⁺: 316 (M-^tBu)

Этап 6:

Раствор метил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата (1,37 г, 3,69 ммоль) и HCl (4М в диоксане, 4,61 мл, 18,45 ммоль) в диоксане (15 мл)

нагревали до 50°C в течение ночи. Добавили еще HCl (4M в диоксане, 4,61 мл, 18,45 ммоль) и нагревали реакцию до 60°C в течение еще 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с образованием неочищенного метил 6-амино-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата гидрохлорида, который использовали на следующем этапе без очистки.

MS ES⁺: 272

Этап 7:

Раствор метил 6-амино-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата гидрохлорида (1,1 г, 3,57 ммоль), TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) и DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) в IPA (10 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Добавили еще TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) и DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) и нагревали реакцию в течение ночи при 80°C. Добавили еще TEA (0,498 мл, 3,57 ммоль) и DMF-DMA (0,766 мл, 5,72 ммоль) и нагревали реакцию далее в течение 3 ч. Реакцию охладили до 50°C и добавили хлоргидрат гидроксиламина (0,397 г, 5,72 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C еще в течение 30 мин. Добавили еще хлоргидрат гидроксиламина (0,397 г, 5,72 ммоль) и реакцию нагревали в течение еще 30 мин. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток абсорбировали на MgSO₄ и очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-20% MeOH в EtOAc на основном силикагеле) с образованием метил 2-(4-цианофенил)-3-фтор-6-[(E)-N'-гидроксиимидамидо]пиридин-4-карбоксилата.

MS ES⁺: 315

Этап 8:

Раствор метил 2-(4-цианофенил)-3-фтор-6-[(E)-N'-гидроксиимидамидо]пиридин-4-карбоксилата (1,1 г, 3,50 ммоль) в THF (15 мл) обработали TFAA (1,978 мл, 14,00 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 1 ч. Основность реакции повысили насыщенным NaHCO₃ и разделили между DCM и водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растерли с EtOH, отфильтровали и высушили с образованием метил 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-карбоксилата.

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

MS ES⁺: 297

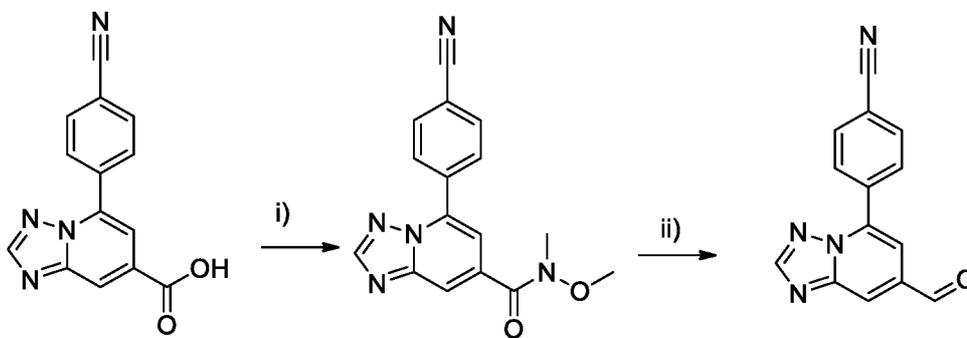
Этап 9:

Раствор метил 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (220 мг, 0,743 ммоль) и LiOH (2М в воде, 3,71 мл, 7,43 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили 2N HCl (3,71 мл) и смесь разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировал *in vacuo* с образованием 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 14)

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,95-8,03 (м, 2 Н) 8,07-8,17 (м, 2 Н) 8,35-8,47 (м, 1 Н) 8,67 (с, 1 Н) 14,01-14,19 (м, 1 Н)

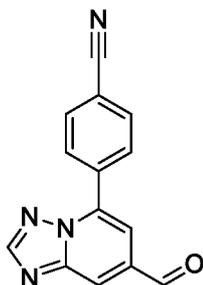
MS ES⁺ 237 (M-CO₂H)

Схема 9



Реагенты: i) NBTU, N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид, TEA, DMF ii) LiAlH₄, THF

Промежуточный продукт 15 4-(7-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил) бензонитрил



Этап 1:

НВТУ (19,6 г, 50 ммоль) в DMF (50 мл) добавили к перемешиваемой суспензии 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (**Пример 41**, 12,40 г, 47 ммоль), *N,O*-диметилгидроксиламин гидрохлорида (6,9 г, 70 ммоль) и ТЕА (16,3 мл, 117 ммоль) в сухом DMF (150 мл) и держали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в EtOAc и промыли водой (x 3). Органическую фазу концентрировали и остаток очистили флэш-хроматографией (0-10% MeOH в EtOAc на SiO₂) для получения 5-(4-цианофенил)-*N*-метокси-*N*-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид.

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

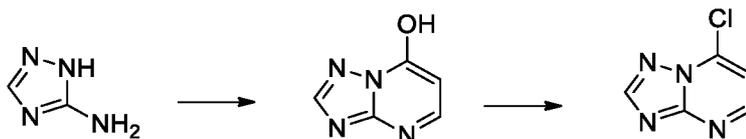
MS ES⁺: 308.

Этап 2:

1M LiAlH₄ в THF (0,72 мл, 0,72 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-(4-цианофенил)-*N*-метокси-*N*-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид (300 мг, 0,98 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -10°C. Через 30 минут добавили 1 M HCl (водн.) (5 мл) и продолжили перемешивать при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, затем органическую фазу промыли соляным раствором, высушили MgSO₄ и концентрировали с образованием 4-(7-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила.

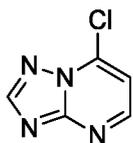
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,67 (м, 1 H) 7,88-7,90 (м, 2 H) 8,13-8,15 (м, 2 H) 8,31-8,33 (м, 1 H) 8,55 (с, 1 H) 10,18 (с, 1 H).

MS ES⁺: 249

Схема 10

Реагенты: i) 2-гидроксипропановая кислота, H₂SO₄, ii) POCl₃, хлорид тетраметил-аммония

Промежуточный продукт 16 7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-
а]пиримидин



Этап 1:

2-Гидроксипутановую кислоту (CAS 97-67-6, 33,5 г, 250 ммоль, 1,05 экв.) добавили в виде порошка к ледяной перемешиваемой концентрированной серной кислоте (95 мл). Добавили 1H-1,2,4-триазол-5-амин (CAS 61-82-5, 20 г, 238 ммоль) в таком количестве, что температура осталась ниже 10°C по всему объему. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов, затем нагревали при 100°C в течение 1 часа. Остывшую реакционную смесь вылили в смесь воды и дробленого льда. При помощи 10N NaOH получили pH 10 и раствор концентрировали *in vacuo*. Полученный раствор отфильтровали, один раз промыли холодной водой и высушили *in vacuo* при 50°C с образованием [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ола.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 5,82-5,84 (д, J=7 Гц, 1 H), 7,91-7,93 (д, J=7 Гц, 1 H) и 8,13 (с, 1 H).

MS ES⁺: 155

Этап 2:

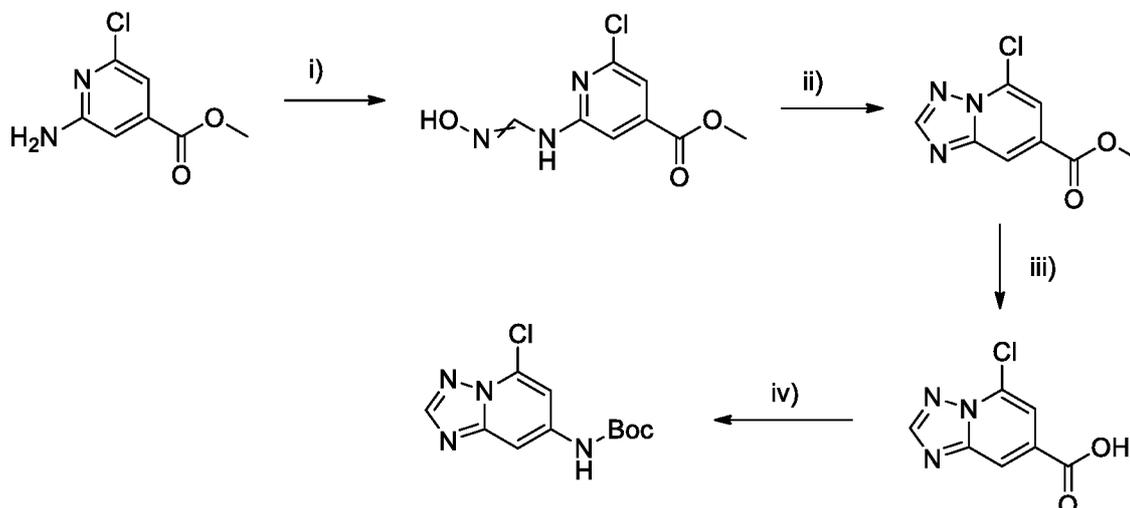
Перемешиваемый раствор фосфорил трихлорида (85 мл, 917 ммоль, 13 экв.), [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (9,6 г, 70,53 ммоль, 1 экв.) и хлорида тетраметил-аммония (584 мг, 3,53 ммоль, 0,05 экв.) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Избыток фосфорил трихлорида удалили под вакуумом и остаток обработали EtOAc и 2 N K₂CO₃ (водн.). Как только прекратилось активное вскипание, смесь отфильтровали под вакуумом. Фильтрационный осадок промыли водой и затем высушили азеотропированием MeCN с образованием 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина. Второе вещество 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина получили путем экстрагирования

фильтрата EtOAc. Оба вещества материала были достаточно хорошего качества для использования без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,69–7,7 (м, 1H) 8,76 (с, 1H) 8,82–8,84 (м, 1H).

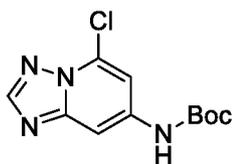
MS ES⁺: 155

Схема 11



Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, ii) TFAA, iii) LiOH , THF, MeOH, iv) дифенилфосфоразидат, TEA, *трет*-бутанол, Тoluол

Промежуточный продукт 17 *трет*-Бутил *N*-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил) карбамат



Этап 1:

Раствор метил 2-амино-6-хлорпиридин-4-карбоксилата (CAS 1005508-80-4, 10 г, 53,6 ммоль) и DMF-DMA (7,18 мл, 53,6 ммоль) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Добавили еще DMF-DMA (7,18 мл, 53,6 ммоль) и нагревали реакцию далее в течение 4 ч. Реакцию охладили до 50°C и добавили хлоргидрат гидроксиламина (3,72 г, 53,6 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растерли с EtOH. Твердое вещество отфильтровали и высушили под вакуумом с образованием метил 2-хлор-6-(*N'*-гидроксиимидамидо)пиридин-4-карбоксилата.

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

MS ES⁺: 230

Этап 2:

Раствор метил 2-хлор-6-(N' -гидроксиимидамидо)пиридин-4-карбоксилата (12 г, 52,3 ммоль) в THF (100 мл) обработали TFAA (14,76 мл, 105 ммоль). Реакцию нагревали до 40°C в течение 7 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию приостановили и повысили основность NaHCO_3 (водн.) и разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO_2) с образованием метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата.

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

MS ES⁺: 212

Этап 3:

Раствор метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (6,44 г, 30,4 ммоль) в MeOH (50 мл) и THF (50 мл) обработали LiOH (2M водн., 30,4 мл, 60,9 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию подкислили 2N HCl (30 мл) и полученный осадок отфильтровали, промыли MeOH и высушили с образованием 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты.

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

MS ES⁺: 198

Этап 4:

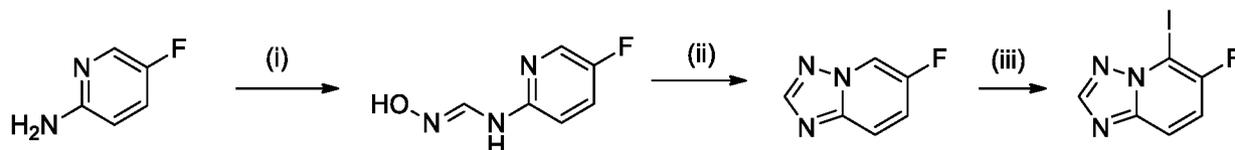
Суспензию 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (4 г, 20,25 ммоль) в толуоле (100 мл) обработали последовательно TEA (4,23 мл, 30,4 ммоль), трет-бутанолом (2,90 мл, 30,4 ммоль) и дифенил фосфоразидатом (4,36 мл, 20,25 ммоль). Реакцию нагревали до 90°C в N_2 в течение 30 мин. Реакцию

концентрировали *in vacuo*, и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ м.д. 1,53 (с, 9 H) 7,18 (с, 1 H) 7,36-7,47 (м, 1 H) 7,67-7,74 (м, 1 H) 8,26 (с, 1 H)

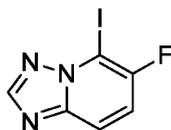
MS ES⁺: 213 (M-^tBu)

Схема 12



Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем NH₂OH.HCl, ii) TFAA, THF iii) литий магний 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-иде дихлорид, иод, THF

Промежуточный продукт 18 6-фтор-5-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Этап 1:

Раствор 5-фторпиридин-2-амина (CAS 21717-96-4, 10 г, 89 ммоль) и DMF-DMA (19,11 мл, 143 ммоль) в IPA (100 мл) нагревали до 70°C в течение ночи. Реакцию охладили примерно до 50°C и добавили хлоргидрат гидроксилamina (9,92 г, 143 ммоль). Реакцию нагревали при 50°C еще в течение 30 мин. Реакцию охладили и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растерли с минимальным количеством IPA с несколькими каплями воды. Осадок отфильтровали и высушили с образованием N-(5-фтормиридин-2-ил)-N'-гидроформимидамида.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,00-7,15 (м, 1 H) 7,51-7,66 (м, 1 H) 7,75 (д, J=10 Гц, 1 H) 8,04-8,16 (м, 1 H) 9,41 (д, J=10 Гц, 1 H) 10,07 (с, 1 H)

MS ES⁺: 156

Этап 2:

Раствор N-(5-фторпиридин-2-ил)-N'-гидроксииметанимидамида (13,8 г, 89 ммоль) в THF (148 мл) обработали TFAA (25,1 мл, 178

ммоль). Реакцию нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакцию разбавили водой, повысили основность твердым NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-60% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием 6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ м.д. 7,65-7,77 (м, 1 H) 7,81-7,89 (м, 1 H) 8,45 (с, 1 H) 8,90-9.04 (м, 1 H)

MS ES⁺: 138

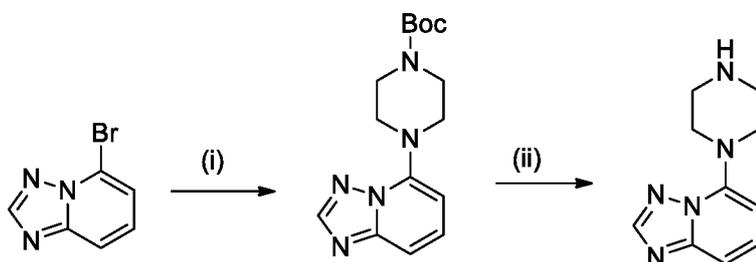
Этап 3:

Литий магний 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-иде дихлорид (1M THF/толуол) (8,75 мл, 8,75 ммоль) добавляли по каплям к раствору 6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1 г, 7,29 ммоль) в THF (25 мл) при -20°C в аргоне. Реакцию перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Раствор иода (2,221 г, 8,75 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин при -20°C и реакции дали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию приостановили и разбавили водой. Полученный осадок отфильтровали и высушили с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,71-7,83 (м, 1 H) 7,84-7,97 (м, 1 H) 8,60 (с, 1 H)

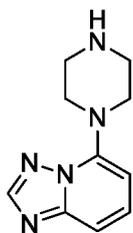
MS ES⁺: 264

Схема 13



Реагенты: i) N-Вос пиперазин, NMP ii) HCl, NMP

Промежуточный продукт 19 1-{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиперазин



Этап 1:

Смесь 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,2 г, 1,010 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (CAS 57260-71-6, 0,752 г, 4,04 ммоль) в NMP (2 мл) дегазировали азотом перед облучением в микроволновом реакторе при 120°C в течение 40 мин. Реакцию разбавили HCl (3% водн.) и экстрагировали DCM. Органические фазы соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт абсорбировали на силикагель и очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием *трет*-бутил 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

MS ES⁺: 304

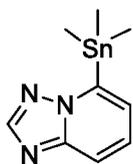
Этап 2:

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,306 мг, 1,01 ммоль) в NMP (0,5 мл) добавили HCl [4,0 M в диоксане] (2,53 мл, 10,10 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления избытка HCl, остаток обработали 7N метанольным аммиаком (5-10 мл) и снова концентрировали *под вакуумом* для удаления избытка аммиака. Образец очистили SCX-2, поместив и промыв MeOH и элжируя 1M NH₃ в MeOH с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 3,20-3,35 (м, 4 H) 3,56-3,71 (м, 4 H) 6,67 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,48 (д, J=9 Гц, 1 H) 7,58-7,71 (м, 1 H) 8,49 (с, 1 H) 8,60-9,06 (м, 1 H)

MS ES⁺: 204

Промежуточный продукт 20 5-(Триметилстаннил)-
[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин

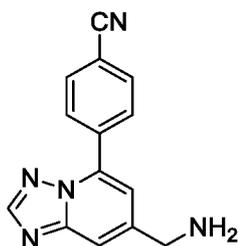


К перемешиваемому раствору 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2 г, 10,10 ммоль) в THF (40 мл) при -60°C в атмосфере азота добавляли *n*-BuLi [2,5М в гексане] (4,85 мл, 12,12 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Температуру понизили до -78°C и реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли хлортриметилстаннан [1,0М в THF] (12,12 мл, 12,12 ммоль) в течение 5 мин. Реакцию перемешивали при -78°C еще в течение 1 ч. Реакцию приостановили при -78°C насыщенным (водн.) NaHCO_3 и дали нагреться до комнатной температуры. Реакцию разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу промыли водой и соляным раствором, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт абсорбировали на диатомите и очищали флеш-хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 0,40-0,50 (м, 9 H) 7,12-7,19 (м, 1 H) 7,49-7,60 (м, 1 H) 7,71-7,78 (м, 1 H) 8,45 (с, 1 H)

MS ES⁺: 284

Промежуточный продукт 21 4-(7-(Аминометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил) бензонитрил



Этап 1:

Раствор 4-(7-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (Пример 39, 0,180 г, 0,719 ммоль), фталимида (0,138 г, 0,935 ммоль) и трифенилфосфина (0,245 г, 0,935 ммоль) в сухом THF (3 мл) обработали DIAD (0,182 мл, 0,935 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделили между EtOAc, 2-метил-THF и соляным раствором,

отделили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный твердый раствор очистили флэш-хроматографией (0-100% этилацетат в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 4-(7-((1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила.

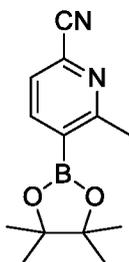
MS ES⁺: 380

Этап 2:

К суспензии 4-(7-((1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (0,100 г, 0,264 ммоль) в EtOH (2 мл) добавили метанамин, 40% водн. (600 мкл, 6,93 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию разбавили соляным раствором и дважды экстрагировали EtOAc. Органические фазы соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием титульного соединения.

MS ES⁺: 250

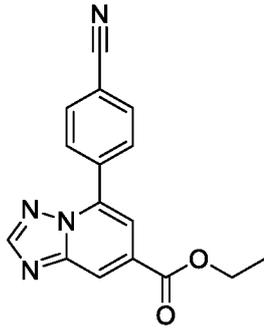
Промежуточный продукт 22 6-Метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрил



Суспензию 5-бром-6-метилпиридин-2-карбонитрила (CAS 1173897-86-3, 0,195 г, 0,990 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,072 г, 0,099 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,352 г, 1,386 ммоль) и ацетата калия (0,194 г, 1,979 ммоль) в сухом ДМСО (1,979 мл) дегазировали (циклы вакуум/азот) и нагревали в запаянной трубке при 90°C в течение 4 ч. Смесь разбавили EtOAc, промыли последовательно водой и соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-30% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием титульного соединения.

MS ES⁺: 245

Промежуточный продукт 22 Этил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат

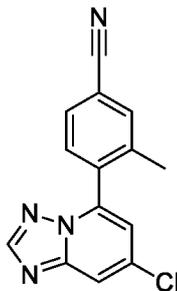


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из этил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (**Промежуточный продукт 5**, 1,23 г, 5,45 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 0,961 г, 6,54 ммоль) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,33-1,45 (м, 3 Н) 4,36-4,49 (м, 2 Н) 7,75-7,83 (м, 1 Н) 8,04-8,13 (м, 2 Н) 8,20-8,28 (м, 2 Н) 8,43-8,50 (м, 1 Н) 8,75 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 293

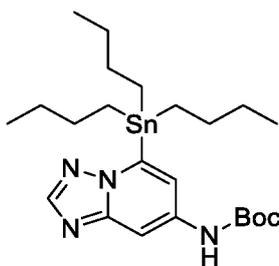
Промежуточный продукт 24 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил



Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) и (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (CAS 313546-18-8) с образованием титульного соединения.

MS ES⁺: 269

Промежуточный продукт 25 трет-Бутил N-[5-(трибутистаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат



К раствору *трет*-Бутил *N*-(5-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил) карбамата (**Промежуточный продукт 17**, 9,0 г, 33,58 ммоль) в диоксане (220 мл) добавили бис(трибутилтин) (23,37 г, 40,29 ммоль), LiCl (11,88 г, 198,0 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин с использованием атмосферы N₂ и добавили трициклоин (0,92 г, 3,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,51 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 15 ч. По завершении реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, затем разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой высушили над Na₂SO₄ и растворитель концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очистили флэш-хроматографией (0-10% EtOAc в гексане на SiO₂) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-*d*₆) δ м.д. 0,80-0,84 (м, 10H), 1,17-1,32 (м, 15H), 1,48-1,57 (м, 11H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,83-7,83 (м, 1H), 8,22-8,28 (с, 1H), 9,87 (с, 1H)

MS ES⁺: 525

2. Примеры

Следующие Примеры с 1 по 20 были выполнены согласно одной из описанных методик 1, 2 или 3. В каждом случае бороновые эфиры можно заменить на бороновые кислоты.

Методика 1

PdCl₂(dppf) (0,018 г, 0,025 ммоль) добавили к дегазированной суспензии арил галогенида (0,252 ммоль), подходящей бороновой кислоты (0,379 ммоль) и K₂CO₃ (0,174 г, 1,262 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) в азоте. Реакцию дегазировали, герметизировали и затем нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc и водой и затем отфильтровали через тиоловый картридж. Фильтрат пропустили через фазовый сепаратор и удалили растворитель *in*

vacuo. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

Методика 2

Смесь арил галогенида (0,505 ммоль), бороновой кислоты (0,757 ммоль), фосфата калия (0,536 г, 2,52 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,037 г, 0,050 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) продули азотом. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

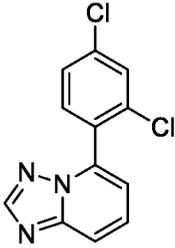
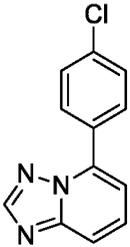
Например, соединение Примера 8 (3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил) получили в соответствии с Методикой 2 следующим образом:

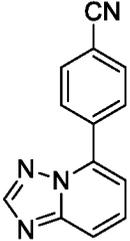
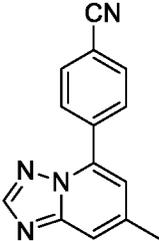
PdCl₂(dppf) (5,53 г, 7,574 ммоль) добавили к дегазированной суспензии 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 30 г, 151,4 ммоль), (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (CAS 313546-18-8), 26,82 г, 166 ммоль) и фосфата калия (96,35 г, 454,4 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (6,00 мл) в азоте. Реакцию дегазировали, герметизировали и затем нагревали до 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли соляным раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и в вакууме удалили растворитель для получения неочищенного соединения. Неочищенное соединение очистили флэш-хроматографией (0-50% EtOAc в гексане на SiO₂). Полученный остаток растворили в минимально горячем (70°C) этаноле, дав ему остыть до комнатной температуры при перемешивании. Кристаллы отфильтровали и высушили под вакуумом с образованием титульного соединения.

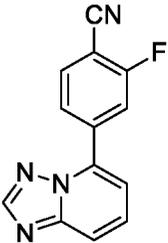
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 2,09 (с, 3 H) 7,22-7,30 (м, 1 H) 7,62-7,71 (м, 1 H) 7,76-7,89 (м, 2 H) 7,91-8,02 (м, 2 H) 8,49 (с, 1 H)

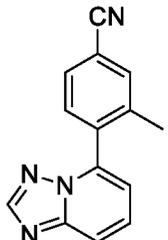
Методика 3

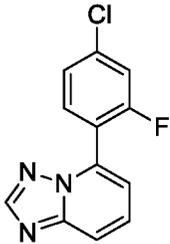
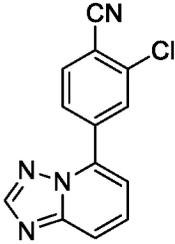
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,073 г, 0,063 ммоль) добавили к дегазированной суспензии арил галогенида (1,262 ммоль), бороновой кислоты (1,515 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,823 г, 2,52 ммоль) в диоксане (2,8 мл) и воде (1,4 мл) в азоте. Реакцию дегазировали, герметизировали и затем термически нагревали до 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавили DCM и отфильтровали через слой целита. Фильтрат промыли соляным раствором, высушили (MgSO₄), отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

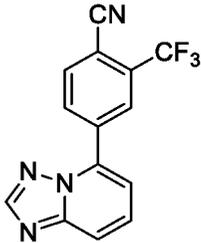
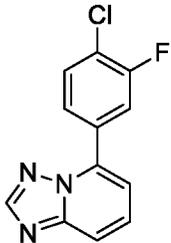
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
1	5-(2,4- дихлорфенил) - [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин		5-бром-[1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин (CAS 143329-58-2)	(2,4- дихлорфенил) бороновая кислота (CAS 68716-47-2)	1	264	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 7,20-7,24 (м, 1 H) 7,52 (каж. с, 2 H) 7,68 (с, 1 H) 7,77-7,83 (м, 1 H) 7,98-8,04 (м, 1 H) 8,42 (с, 1 H)
2	5-(4- хлорфенил) - [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин		5-бром- [1,2,4] триазол о[1,5- а]пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлорфенил) бороновая кислота (CAS 1679-18-1)	1	230	¹ H ЯМР (400 МГц, DMCO-d ₆) δ м.д. 7,40- 7,45 (м, 1 H) 7,64- 7,69 (м, 2 H) 7,75- 7,82 (м, 1 H) 7,87- 7,93 (м, 1 H) 8,03- 8,09 (м, 2 H) 8,55 (с, 1 H)

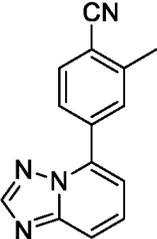
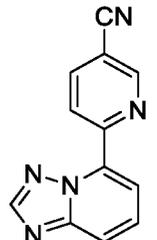
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
3	4-{ [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		5-бром- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-цианофенил) бороновая кислота (CAS 126747-14-6)	1	221	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,49- 7,53 (м, 1 H) 7,78- 7,85 (м, 1 H) 7,94- 7,99 (м, 1 H) 8,05- 8,09 (м, 2 H) 8,21- 8,26 (м, 2 H) 8,57 (с, 1 H)
4	4-{7-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5-ил} бензонитрил		5-хлор-7- метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (CAS 878259-99-5)	(4-цианофенил) бороновая кислота (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,41 (с, 1 H) 7,75 (с, 1 H) 8,03-8,10 (м, 2 H) 8,19-8,27 (м, 2 H) 8,48 (с, 1 H) 2,50 (скрыт., 3 H)

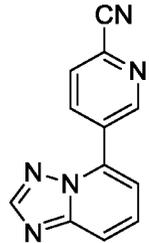
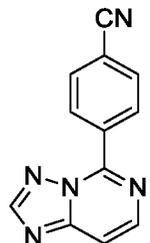
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
5	2-фтор-4- { [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитри л		5-бром- [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-циано-3- фторфенил) бороновая кислота (CAS 843663-18-3)	3	239	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,56- 7,62 (м, 1 H) 7,79- 7,86 (м, 1 H) 7,97- 8,03 (м, 1 H) 8,08- 8,13 (м, 1 H) 8,14- 8,20 (м, 1 H) 8,24- 8,30 (м, 1 H) 8,60 (с, 1 H)
6	2,6-дифтор-4- { [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитри л		5-бром- [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	2,6-дифтор-4- (4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2- ил) бензонитрил (CAS 1003298- 73-4)	2	257	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,63- 7,68 (м, 1 H) 7,81- 7,88 (м, 1 H) 8,00- 8,06 (м, 1 H) 8,18- 8,24 (м, 2 H) 8,63 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
7	3-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5-бром- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-циано-2- фторфенил) бороновая кислота (CAS 1150114-77-4)	2	239	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,41- 7,47 (м, 1 H) 7,79- 7,86 (м, 1 H) 7,92- 8,05 (м, 3 H) 8,12- 8,18 (м, 1 H) 8,53 (с, 1 H)
8	3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5-бром- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-циано-2- метилфенил) бороновая кислота (CAS 313546-18-8)	2	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,09 (с, 3 H) 7,22-7,30 (м, 1 H) 7,62-7,71 (м, 1 H) 7,76-7,89 (м, 2 H) 7,91-8,02 (м, 2 H) 8,49 (с, 1 H)

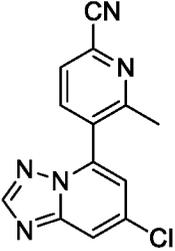
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
9	5-(4-хлор-2- фторфенил)- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин		5-бром-[1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлор-2- фторфенил) бороновая кислота (CAS 160591-91-3)	2	248	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,36 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,49-7,58 (м, 1 H) 7,66-7,74 (м, 1 H) 7,75-7,85 (м, 2 H) 7,92-8,00 (м, 1 H) 8,51 (с, 1 H)
10	2-хлор-4- {[1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин-5- ил}бензонитри л		5-бром-[1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин (CAS 143329-58-2)	(3-хлор-4- цинофенил) бороновая кислота (CAS 1008415-02-8)	2	255	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,59 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,76-7,85 (м, 1 H) 7,99 (д, J=9 Гц, 1 H) 8,20 (каж. с, 2 H) 8,46 (с, 1 H) 8,60 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
11	4- { [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил }-2- (трифторметил) бензонитрил		5-бром- [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-циано-3- (трифторметил) ф енил) бороновая кислота (CAS 915299-32-0)	2	289	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,59- 7,71 (м, 1 H) 7,77- 7,91 (м, 1 H) 7,96- 8,07 (м, 1 H) 8,32- 8,47 (м, 1H) 8,49- 8,65 (м, 2 H) 8,70 (с, 1 H)
12	5-(4-хлор-3- фторфенил) - [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин		5-бром- [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-хлор-3- фторфенил) бороновая кислота (CAS 137504-86-0)	2	248	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,51 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,73-7,85 (м, 2 H) 7,87-7,98 (м, 2 H) 8,10-8,21 (м, 1 H) 8,58 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
13	2-метил-4- { [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитри л		5-бром- [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин (CAS 143329-58-2)	(4-циано-3- метилфенил) бороновая кислота (CAS 856255-58-8)	2	235	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,60 (с, 3 H) 7,48 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,72-7,86 (м, 1 H) 7,87-8,05 (м, 3 H) 8,11 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H)
14	6- { [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил } пиридин-3- карбонитрил		6- бромникотинони трил (CAS 139585-70-9)	5- (тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин (Промежуточный продукт 1)	2	222	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,86- 7,92 (м, 1 H) 8,04- 8,11 (м, 2 H) 8,58- 8,63 (м, 1 H) 8,69 (с, 1 H) 9,04-9,10 (м, 1 H) 9,23-9,28 (м, 1 H)

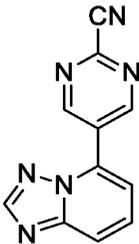
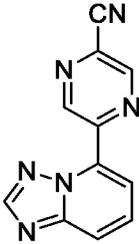
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
15	5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } пиридин-2- карбонитрил		5- бромпиколинони трил (CAS 97483-77-7)	5- (тетраметил- 1, 3, 2- диоксаборолан- 2-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин (Промежуточный продукт 1)	2	222	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 7,58 (д, J=6 Гц, 1 H) 7,81-7,91 (м, 1 H) 7,91-7,97 (м, 1 H) 8,10 (д, J=8 Гц, 1 H) 8,51 (с, 1 H) 8,68- 8,76 (м, 1 H) 9,37 (д, J=2 Гц, 1 H)
16	4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- с] пиримидин- 5- ил } бензонитри л		5-хлор- [1, 2, 4] триазоло о [1, 5- с] пиримидин (CAS 76044-36- 5)	(4- цианофенил) боро новая кислота (CAS 126747-14- 6)	1	222	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,96- 8,05 (м, 1 H) 8,10- 8,18 (м, 2 H) 8,48- 8,56 (м, 1 H) 8,64- 8,74 (м, 2 H) 8,79 (с, 1 H)

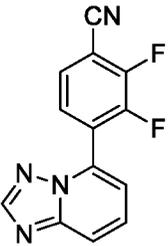
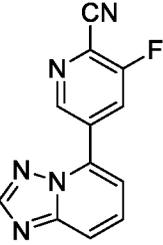
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
17	2-фтор-4- { [1, 2, 4] триазо- оло [1, 5-с] пиримидин-5- ил } бензонитри- л		5-хлор- [1, 2, 4] триазол о [1, 5- с] пиримидин (CAS 76044-36- 5)	(4-циано-3- фторфенил) борон овая кислота (CAS 843663-18- 3)	1	240	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,02- 8,11 (м, 1 H) 8,18- 8,27 (м, 1 H) 8,49- 8,57 (м, 2 H) 8,59- 8,64 (м, 1 H) 8,82 (с, 1 H)
18	4- { 6-метил- [1, 2, 4] триазо- ло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитри- л		5-хлор-6- метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 3)	(4-цианофенил) бороновая кислота (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 2,28 (с, 3 H) 7,54-7,68 (м, 3 H) 7,74-7,81 (м, 1 H) 7,83-7,92 (м, 2 H) 8,22 (с, 1 H)
19	2-фтор-4- { 6- метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитри- л		5-хлор-6- метил- [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 3)	(4-циано-3- фторфенил) бороновая кислота (CAS 843663-18-3)	1	253	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 2,29 (с, 3 H) 7,38-7,49 (м, 2 H) 7,53-7,62 (м, 1 H) 7,76-7,81 (м, 1 H) 7,83-7,89 (м, 1 H) 8,22 (с, 1 H)

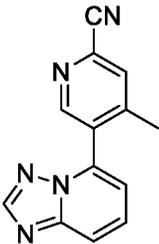
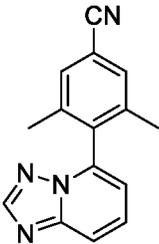
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходная бороновая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
20	5-{7-хлор- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин-5- ил}-6- метилпиридин- 2-карбонитрил		5,7-дихлор- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин (Промежуточный продукт 2)	6-метил-5- (тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил) пиридин-2- карбонитрил (Промежуточный продукт 22)	1	270	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ м.д. 2,39 (с, 3 H) 7,24 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,87 (д, J=8 Гц, 1 H) 7,94-8,04 (м, 2 H) 8,35 (с, 1 H)

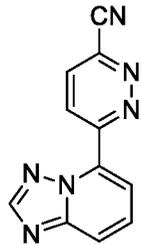
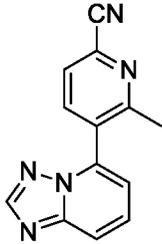
Следующие Примеры с 21 по 36 были выполнены согласно следующей методике:

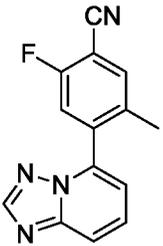
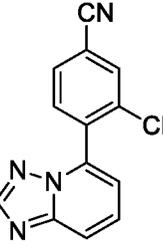
В ампулу, содержащую 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (**Промежуточный продукт 4**, 0,080 г, 0,196 ммоль), иодид меди (I) (1,866 мг, 9,80 мкмоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,011 г, 9,80 мкмоль) в THF (1 мл), добавили арил или гетероарил галогенид (0,216 ммоль). Ампулу дегазировали и продули азотом, запаляли и облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

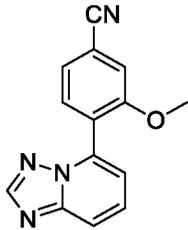
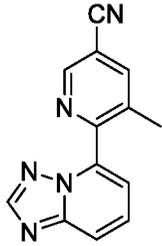
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
21	5- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } пиримидин-2- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	5- бромпиримидин -2- карбонитрил (CAS 38275- 57-9)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,76 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,84-7,93 (м, 1 H) 8,04 (д, J=8 Гц, 1 H) 8,64 (с, 1 H) 9,70 (с, 2 H)
22	5- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } пиразин-2- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	5- бромпиразин- 2-карбонитрил (CAS 221295- 04-1)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,86-8,00 (м, 1 H) 8,07 (д, J=7 Гц, 1 H) 8,14 (д, J=8 Гц, 1 H) 8,74 (с, 1 H) 9,45 (с, 1 H) 10,15 (с, 1 H)

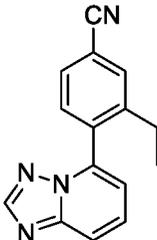
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
23	2,3-дифтор-4- {[1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-2,3- дифторбензони трил (CAS 126163-58-4)	257	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,38-7,56 (м, 1 H) 7,73-7,94 (м, 2 H) 7,96-8,14 (м, 2 H) 8,56 (с, 1 H)
24	3-фтор-5- {[1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} пиридин-2- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	5-бром-3- фторпиколинон итрил (CAS 886373-28-0)	240	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,72 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,81- 7,90 (м, 1 H) 8,04 (д, J=9 Гц, 1 H) 8,63 (с, 1 H) 8,85 (д, J=10 Гц, 1 H) 9,29 (с, 1 H)

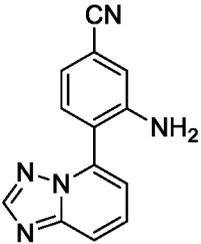
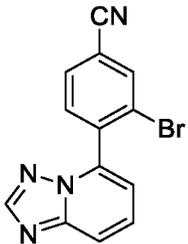
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
25	4-метил-5- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } пиридин-2- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	5-бром-4- метилпиколино нитрил (CAS 886364-86-9)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,39 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,79-7,87 (м, 1 H) 7,98-8,05 (м, 1 H) 8,21 (с, 1 H) 8,52 (с, 1 H) 8,82 (с, 1 H)
26	3,5-диметил-4- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-3,5- диметилбензон итрил (CAS 75344-77-3)	249	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 2,05 (с, 6 H) 7,20 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,63 (с, 2 H) 7,81-7,98 (м, 2 H) 8,41 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
27	6- { [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин-5- ил } пиридазин-3- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	6- хлорпиридазин -3- карбонитрил (CAS 35857- 89-7)	223	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,89-7,98 (м, 1 H) 8,10-8,19 (м, 2 H) 8,57-8,66 (м, 1 H) 8,70 (с, 1 H) 9,13- 9,23 (м, 1 H)
28	6-метил-5- { [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин-5- ил } пиридин-2- карбонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	5-бром-6- метилпиколино нитрил (CAS 1173897-86-3)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN-d ₃) δ м.д. 2,37 (с, 3 H) 7,12-7,22 (м, 1 H) 7,71-7,80 (м, 1 H) 7,83-7,94 (м, 2 H) 7,97-8,04 (м, 1 H) 8,34 (с, 1 H)

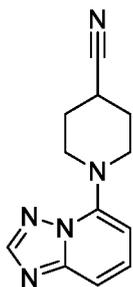
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
29	2-фтор-5-метил- 4- { [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-2- фтор-5- метилбензонит рил (CAS 916792-13-7)	253	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ м.д. 2,11 (с, 3 H) 7,08-7,17 (м, 1 H) 7,42-7,48 (м, 1 H) 7,70-7,84 (м, 2 H) 7,86-7,92 (м, 1 H) 8,33 (с, 1 H)
30	3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-3- хлорбензонитр ил (CAS 57418-97-0)	255	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,29-7,41 (м, 1 H) 7,77-7,85 (м, 1 H) 7,87-7,93 (м, 1 H) 7,97-8,10 (м, 2 H) 8,30-8,36 (м, 1 H) 8,50 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
31	3-метокси-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-3- Метоксибензон итрил (CAS 120315-65-3)	251	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,78 (с, 3 Н) 7,26 (д, J=7 Гц, 1 Н) 7,61 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,67-7,81 (м, 3 Н) 7,93 (д, J=9 Гц, 1 Н) 8,44 (с, 1 Н)
32	5-метил-6- { [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин-5- ил } пиридин-3- карбонитрил;		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазол о [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	(6-хлор-5- метилпиридин- 3-карбонитрил (CAS 66909- 33-9)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,12 (с, 3 Н) 7,38 (д, J=7 Гц, 1 Н) 7,81-7,92 (м, 1 Н) 8,04 (д, J=9 Гц, 1 Н) 8,44-8,56 (м, 2 Н) 9,05 (с, 1 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
33	3-этил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	4-бром-3- этилбензонитр ил (CAS 170230-29-2)	249	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,08 (т, J=8 Гц, 3 Н) 2,39-2,57 (м, 2 Н) 7,20-7,26 (м, 1 Н) 7,55-7,60 (м, 1 Н) 7,72-7,78 (м, 1 Н) 7,82-7,88 (м, 2 Н) 7,89-7,95 (м, 1 Н) 8,40 (с, 1 Н)
34	3-фтор-5-метил- 4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	3-фтор-4-иод- 5- метилбензонит рил (CAS 1465326-81-1)	253	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ м.д. 2,12 (с, 3 Н) 7,09-7,21 (м, 1 Н) 7,48-7,57 (м, 1 Н) 7,63 (с, 1 Н) 7,68- 7,78 (м, 1 Н) 7,83- 7,92 (м, 1 Н) 8,29 (с, 1 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил станнан	Исходный галогенид	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
35	3-амино-4- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	3-амино-4- иодобензонитр ил (CAS 665033-21-6)	236	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 5,53 (с, 2 Н) 7,00-7,06 (м, 1 Н) 7,10-7,16 (м, 1 Н) 7,18-7,24 (м, 1 Н) 7,34-7,40 (м, 1 Н) 7,70-7,76 (м, 1 Н) 7,86-7,96 (м, 1 Н) 8,45 (с, 1 Н)
36	3-бром-4- { [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин-5- ил } бензонитрил		5- (трибутилстанн ил) - [1,2,4] триазол о [1,5- а] пиридин (Промежуточный продукт 4)	3-бром-4- иодобензонитр ил (CAS 1000577-94-5)	299	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,29 (д, J=6 Гц, 1 Н) 7,72-7,80 (м, 1 Н) 7,82-7,90 (м, 1 Н) 7,92-7,98 (м, 2 Н) 8,23-8,29 (м, 1 Н) 8,42 (с, 1 Н)

Пример 37: 1-{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиперидин-4-карбонитрил

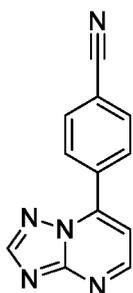


Пиперидин-4-карбонитрил (44,5 мг, 0,404 ммоль) добавили к раствору 5-бром [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 0,080 г, 0,404 ммоль) и DIPEA (0,353 мл, 2,020 ммоль) в ДМСО (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. Неочищенную реакционную смесь очистили непосредственно обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ м.д. 2,07-2,31 (м, 4 H) 2,92-3,09 (м, 1 H) 3,36-3,52 (м, 2 H) 3,60-3,76 (м, 2 H) 6,39-6,50 (м, 1 H) 7,36-7,48 (м, 1 H) 7,49-7,61 (м, 1 H) 8,31 (с, 1 H)

MS ES⁺: 228

Пример 38: 4-{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил



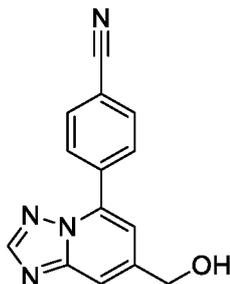
1H-1,2,4-триазол-5-амин (CAS 61-82-5, 0,848 г, 10,09 ммоль) добавили к суспензии гидроксида натрия (0,242 г, 10,09 ммоль) в DMF (16 мл) в азоте. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили раствор (E)-N-(3-хлор-3-(4-цианофенил)аллилиден)-N-метилметанаминий перхлората (Промежуточный продукт 6, 1,61 г, 5,04 ммоль) в DMF (16 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч, затем дали остыть до комнатной температуры. Осадок собрали путем фильтрации, промыли

водой, EtOH и Et₂O и высушили *in vacuo* с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,70-7,75 (м, 1 H) 8,10-8,18 (м, 2 H) 8,33-8,40 (м, 2 H) 8,77 (с, 1 H) 8,99-9,04 (м, 1 H)

MS ES⁺: 222

Пример 39: 4-[7-(Гидроксиметил)-[1,2,4]м[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил



Этап 1:

Этил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат приготовили согласно описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из этил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (**Промежуточный продукт 5**) и (4-цианофенил) бороновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 1,33-1,45 (м, 3 H) 4,36-4,49 (м, 2 H) 7,75-7,83 (м, 1 H) 8,04-8,13 (м, 2 H) 8,20-8,28 (м, 2 H) 8,43-8,50 (м, 1 H) 8,75 (с, 1 H)

MS ES⁺: 293

Этап 2:

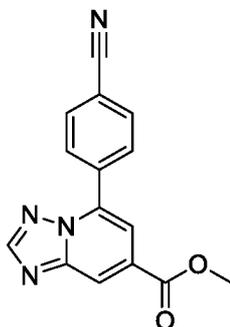
К суспензии этил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (0,063 г, 0,216 ммоль) в сухом THF (2 мл), охлажденной до 0°C в азоте, по каплям добавили раствор борогидрида лития (2M в THF, 0,1 мл, 0,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавили еще раствора борогидрида лития (2M в THF, 0,1 мл, 0,200 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию приостановили водой, дважды экстрагировали EtOAc, высушили

(фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.д. 4,73 (с, 2 Н) 7,30 (с, 1 Н) 7,69–7,74 (м, 1 Н) 7,80–7,87 (м, 2 Н) 8,06–8,15 (м, 2 Н) 8,32 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 251

Пример 40: Метил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат

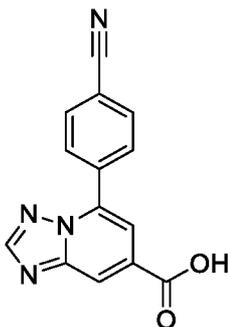


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (**Промежуточный продукт 7**, 8,48 г, 40,1 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 7,07 г, 48,1 ммоль) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,97 (с, 3 Н) 7,76–7,82 (м, 1 Н) 8,05–8,12 (м, 2 Н) 8,20–8,28 (м, 2 Н) 8,44–8,50 (м, 1 Н) 8,75 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 279

Пример 41: 5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновая кислота

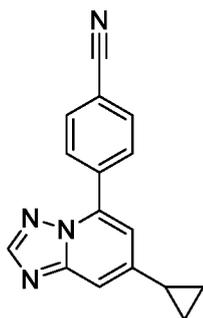


Смесь метил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (**Пример 40**, 3,8 г, 13,66 ммоль), 2М водного LiOH (50 мл, 100 ммоль), THF (75 мл) и MeOH (75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Органические растворители удалили *in vacuo* и полученную водную суспензию разбавили водой и EtOAc. Суспензию отфильтровали и фазы разделили. Водную фазу промыли EtOAc, затем подкислили до pH ~ 2 2М HCl. Водную фазу затем экстрагировали EtOAc (x2) и эти экстракты высушили (Na₂SO₄), объединили и концентрировали *in vacuo* для образования титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 3,65-4,05 (скрыт., 1 H) 7,78 (с, 1 H) 8,01 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,18 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,22 (с, 1 H) 8,57 (с, 1 H).

MS ES⁺: 265

Пример 42: 4-{7-Циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



Микроволновую ампулу заполнили 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрилом (**Промежуточный продукт 8**, 75 мг, 0,294 ммоль), циклопропилбороновой кислотой (CAS 411235-57-9, 76 мг, 0,883 ммоль), PdCl₂(dppf) (21,55 мг, 0,029 ммоль) и карбонатом калия (122 мг, 0,883 ммоль). Ампулу запаляли, вакуумировали и дважды заполняли N₂. Добавили диоксан (0,8 мл) и воду (0,15 мл) и термически нагревали реакцию до 100°C в течение ночи. Реакцию вылили в воду и экстрагировали DCM. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). Остаток далее очистили обращенно-фазовой

препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ м.д. 0,88-1,02 (м, 2 Н) 1,15-1,29 (м, 2 Н) 2,05-2,19 (м, 1 Н) 6,98 (с, 1 Н) 7,56 (с, 1 Н) 7,79-7,88 (м, 2 Н) 8,02-8,13 (м, 2 Н) 8,34 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 261

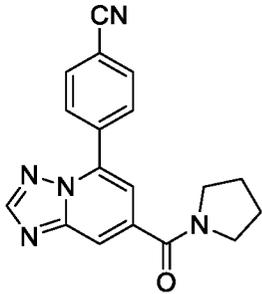
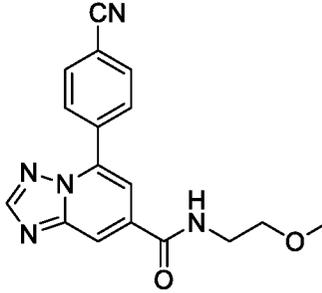
Следующие Примеры с 43 по 71 были выполнены согласно одной из описанных ниже методик.

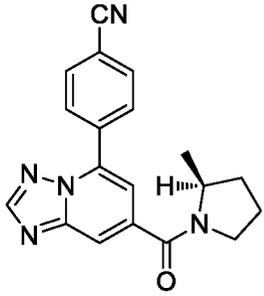
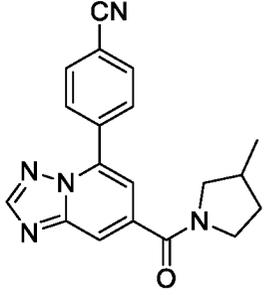
Методика 1:

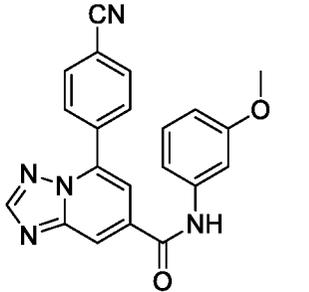
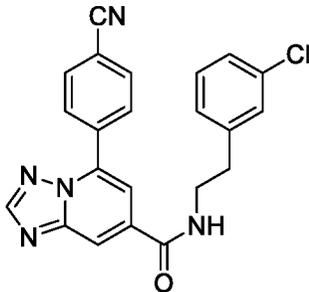
Смесь 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (**Пример 41**, 0,0488 г, 0,184 ммоль), NATU (0,105 г, 0,277 ммоль) и *N*-метилморфолина (0,03 мл, 0,277 ммоль) в NMP (1,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавили амин (0,369 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию разбавили ДМСО (0,4 мл) и неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

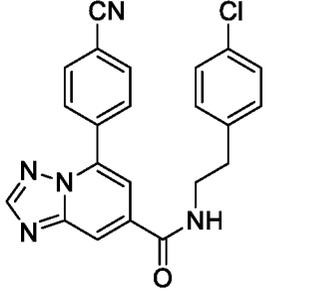
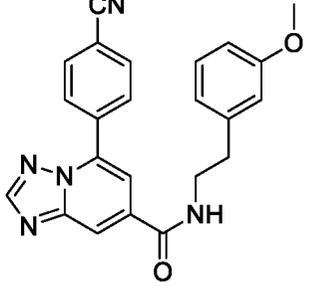
Методика 2:

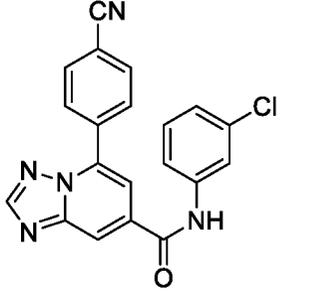
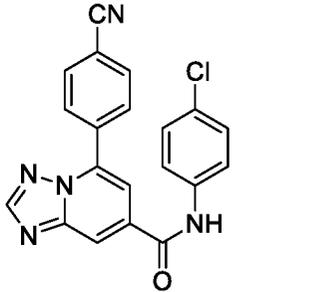
Смесь 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (**Пример 41**, 0,1 г, 0,38 ммоль), NATU (173 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA (0,117 г, 0,90 ммоль) в сухом DMF (3 мл) добавили к амину (0,42 ммоль) в DMF (0,8 мл) и трясали при комнатной температуре в течение 2 ч. В результате разбавления водой (4 мл) и фильтрации полученного осадка получили титульное соединение.

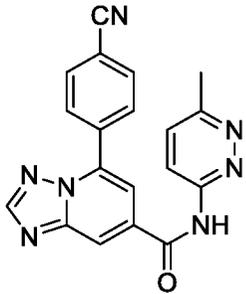
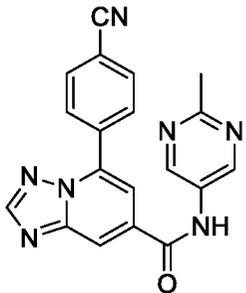
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
43	4- [7- (пирролидин- 1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5- ил] бензонитрил		Пирролидин (CAS 123-75- 1)	1	318	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,79-1,97 (м, 4 H) 3,17 (с, 2 H) 3,46-3,55 (м, 2 H) 7,54-7,60 (м, 1 H) 8,02-8,12 (м, 3 H) 8,20- 8,31 (м, 2 H) 8,65 (с, 1 H)
44	5- (4-цианофенил) - N- (2-метоксиэтил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		2-метокси- этанамин (CAS 109-85- 3)	1	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,26-3,36 (м, 7 H) 7,82-7,87 (м, 1 H) 8,06- 8,13 (м, 2 H) 8,24-8,31 (м, 2 H) 8,37-8,42 (м, 1 H) 8,68 (с, 1 H) 9,02 (с, 1 H)

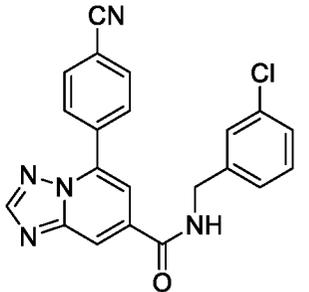
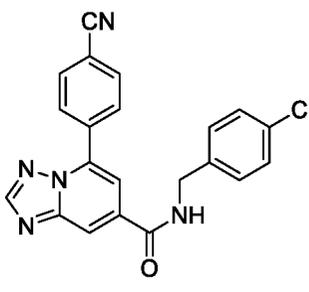
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
45	4-{7-[(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил		(S)-2-метил- пирролидин 4-метил- бензенсульфо нат (CAS 1212353-38- 2)	1	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,27-1,35 (м, 3 Н) 1,54-1,65 (м, 1 Н) 1,68- 1,80 (м, 1 Н) 1,86-1,97 (м, 1 Н) 2,05-2,17 (м, 1 Н) 3,40-3,65 (м, 2 Н) 4,05- 4,26 (м, 1 Н) 7,54 (с, 1 Н) 8,02-8,11 (м, 3 Н) 8,21- 8,31 (с, 2 Н) 8,64 (с, 1 Н)
46	4-[7-(3-метилпирролидин-1-карбонил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил		3-метил- пирролидин (CAS 34375- 89-8)	1	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,93-1,13 (м, 3 Н) 1,44-1,61 (м, 1 Н) 1,94- 2,12 (м, 1 Н) 2,18-2,38 (м, 1 Н) 3,01-3,20 (м, 1 Н) 3,44-3,76 (м, 3 Н) 7,53- 7,59 (м, 1 Н) 8,03-8,13 (м, 3 Н) 8,22-8,30 (м, 2 Н) 8,65 (с, 1 Н)

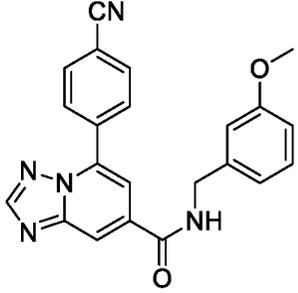
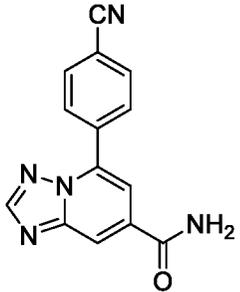
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
47	5-(4-цианофенил)- N-(3- метоксифенил)- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		3-метокси- анилин (CAS 536-90-3)	2	370	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,74 (с, 3 Н) 6,72 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,25-7,30 (м, 1 Н) 7,37-7,39 (м, 1 Н) 7,46 (с, 1 Н) 7,89 (с, 1 Н) 8,08 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,27 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,54 (с, 1 Н) 8,70 (с, 1 Н) 10,57 (шир. с, 1 Н)
48	N-[2-(3- хлорфенил) этил]-5- (4-цианофенил)- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		2-(3- хлорфенил) эт ан-1-амин (CAS 13078- 79-0)	2	402	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,85-2,90 (м, 2 Н) 3,52-3,58 (м, 2 Н) 7,30- 7,19 (м, 3 Н) 7,33 (с, 1 Н) 7,75 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,22 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,30 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 9,00 (шир. с, 1 Н)

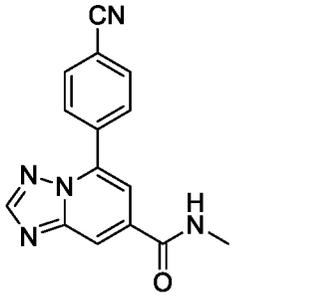
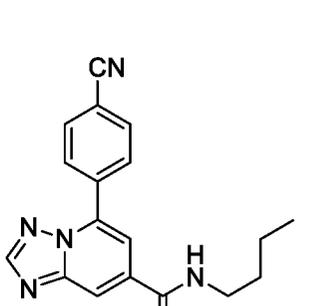
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
49	N-[2-(4-хлорфенил)этил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-карбоксамид		2-(4-хлорфенил)этан-1-амин (CAS 156-41-2)	2	402	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,84-2,88 (м, 2 H) 3,50-3,56 (м, 2 H) 7,25-7,35 (м, 4 H) 7,75 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,22 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,30 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 9,00 (шир. с, 1 H)
50	5-(4-цианофенил)-N-[2-(3-метоксифенил)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-карбоксамид		2-(3-метокси-фенил)этан-1-амин (CAS 2039-67-0)	2	398	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,77-2,89 (м, 2 H) 3,45-3,58 (м, 2 H) 3,69 (с, 3 H) 6,68-6,88 (м, 3 H) 7,12-7,26 (м, 1 H) 7,77 (с, 1 H) 8,07 (д, J=8,26 Гц, 2 H) 8,22 (д, J=8,26 Гц, 2 H) 8,31 (с, 1 H) 8,61-8,69 (м, 1 H) 9,01 (шир. с., 1 H)

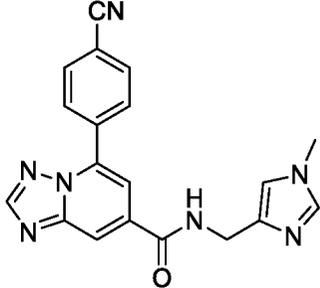
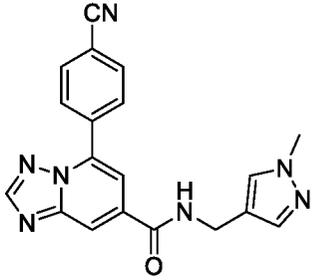
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
51	N-(3-хлорфенил)-5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиридин-7-карбоксамид		3-хлоранилин (CAS 108-42-9)	2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,19-7,22 (м, 1 H) 7,39-7,44 (м, 1 H) 7,72 (м, 1 H) 7,88 (с, 1 H) 7,96 (с, 1 H) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 H), 8,26 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,54 (с, 1 H) 8,71 (с, 1 H) 10,74 (шир. с, 1 H)
52	N-(4-хлорфенил)-5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиридин-7-карбоксамид		4-хлоранилин (CAS 106-47-8)	2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,42-7,45 (м, 2 H) 7,82 (м, 2 H) 7,87 (с, 1 H) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,26 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,52 (с, 1 H) 8,70 (с, 1 H) 10,71 (шир. с, 1 H)

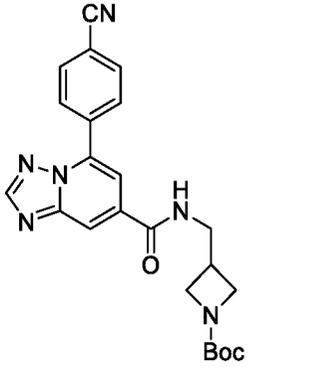
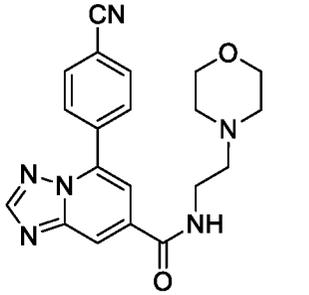
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
53	5-(4-цианофенил)- N-(6- метилпиридазин-3- ил)- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		6-метил- пиридазин-3- амин (CAS 18591-82-7)	2	356	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,60 (с, 3 Н) 7,64- 7,67 (м, 1 Н) 8,04 (с, 1 Н) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,32 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,58-8,59 (м, 2 Н) 8,71 (с, 1 Н) 11,87 (шир. с, 1 Н)
54	5-(4-цианофенил)- N-(2- метилпиримидин-5- ил)- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		2-метил- пиримидин-5- амин (CAS 39889-94-6)	2	356	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,59 (с, 3 Н) 7,90 (с, 1 Н) 8,08 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,26 (д, J=9 Гц, 2 Н), 8,56-8,57 (м, 2 Н) 8,72 (с, 1 Н) 9,06 (с, 1 Н) 10,91 (с, 1 Н)

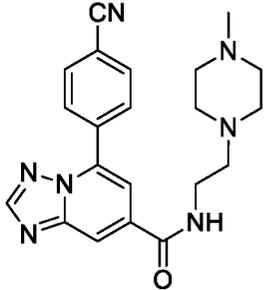
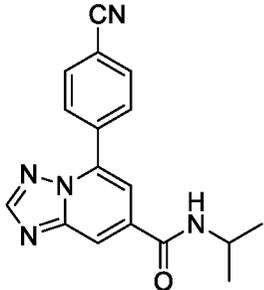
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
55	N- [(3-хлорфенил) метил] - 5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		(3-хлор- фенил) метана мин (CAS 4152-90-3)	2	388	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 4,53 (д, J=5,97 Гц, 2 H) 7,23-7,45 (м, 4 H) 7,85 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8,26 Гц, 2 H), 8,24 (д, J=8,26 Гц, 2 H) 8,41 (с, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 9,46-9,59 (м, 1 H)
56	N- [(4- хлорфенил) метил] - 5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		(4-хлор- фенил) метана мин (CAS 104-86-9)	2	388	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 4,51 (д, J=6 Гц, 2 H) 7,37 (каж. с, 4 H) 7,83 (с, 1 H) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,39 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 9,50 (шир. с, 1 H)

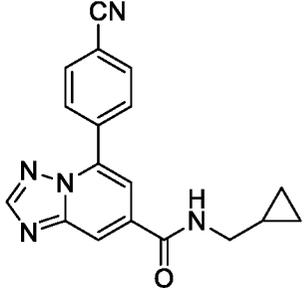
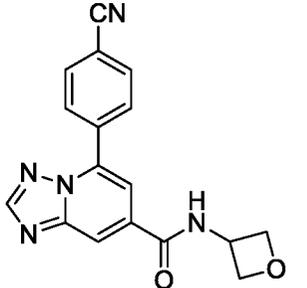
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
57	5-(4-цианофенил) - N-[(3- метоксифенил) метил]- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		(3-метокси- фенил) метана мин (CAS 5071-96-5)	2	384	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,71 (с, 3 Н) 4,50 (д, J=6 Гц, 2 Н) 6,81 (д, J=9 Гц, 1 Н) 6,91 (д, J=7 Гц, 2 Н) 7,23 (т, J=8 Гц, 1 Н) 7,85 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,24 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,40 (с, 1 Н) 8,66 (с, 1 Н) 9,45 (с, 1 Н)
58	5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		хлорид аммония (CAS 12125-02-9)	2	264	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,74-7,92 (м, 2 Н), 8,06 (д, J=8,26 Гц, 2 Н), 8,23 (д, J=8,26 Гц, 2 Н), 8,38 (шир. с., 2 Н), 8,65 (с, 1 Н)

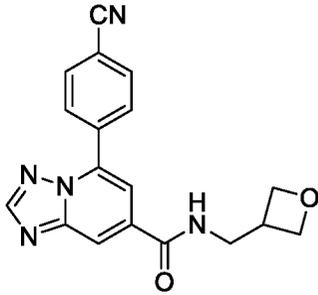
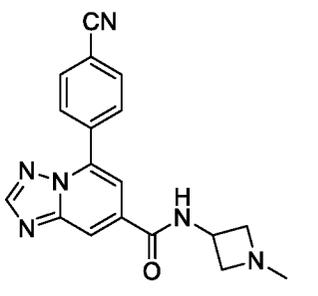
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
59	5-(4-цианофенил)- N-метил- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		метиламин (CAS 74-89- 5)	2	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,83 (д, J=4 Гц, 3 H) 7,79 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,31 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,90 (шир. с, 1 H)
60	N-бутил-5-(4- цианофенил)- [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		бутан-1-амин (CAS 109-73- 9)	2	320	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,88 (м, 3 H) 1,29- 1,39 (м, 2 H) 1,48-1,55 (м, 2 H) 3,32-3,41 (м, 2 H) 7,79 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,34 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,87 (шир. с, 1 H)

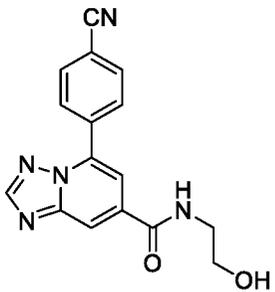
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
61	5-(4-цианофенил)- N-[(1-метил-1H- имидазол-4- ил)метил]- [1,2,4] триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид		(1-метил-1H- имидазол-4- ил)метанамин (CAS 486414- 83-9)	2	358	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 4,36 (д, J=6 Гц, 2 H) 3,57 (с, 3 H) 7,01 (с, 1 H) 7,48 (с, 1 H) 7,85 (с, 1 H) 8,06 (д, J=9 Гц, 2 H) 8,24 (д, J=9 Гц, 2 H), 8,36 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 9,30 (шир. с, 1 H)
62	5-(4-цианофенил)- N-[(1-метил-1H- пиразол-4- ил)метил]- [1,2,4] триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид		(1-метил-1H- пиразол-4- ил)метанамин (CAS 400877- 05-6)	2	358	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,76 (с, 3 H) 4,34 (м, 2 H) 7,37 (с, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,35 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 9,25 (шир. с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
63	трет-бутил 3-({[5-(4-цианофенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил] формамид} метил) азетидин-1-карбоксилат		трет-бутил 3-(аминометил) азетидин-1-карбоксилат (CAS 325775-44-8)	2	433	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,32 (с, 9 Н) 2,75 (шир. с, 1 Н) 3,48-3,52 (м, 2 Н) 3,58-3,65 (м, 2 Н) 3,84-3,92 (м, 2 Н) 7,77 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,35 (с, 1 Н) 8,66 (с, 1 Н) 9,03 (шир. с, 1 Н)
64	5-(4-цианофенил)-N-[2-(морфолин-4-ил) этил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-карбоксамида		2-(морфолин-4-ил)этан-1-амин (CAS 2038-03-1)	2	377	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,47-2,48 (м, 2 Н) 3,25-3,35 (м, 6 Н) 3,50-3,56 (м, 2 Н) 4,78-4,82 (м, 2 Н) 7,78 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,22 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,34 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 8,86-8,90 (м, 1 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
65	5-(4-цианофенил)- N-[2-(4- метилпиперазин-1- ил)этил]- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид		2-(4-метил-- пиперазин-1- ил)этан-1- амин (CAS 934-98-5)	2	390	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,07-1,25 (м, 4 H) 1,43-1,50 (м, 2 H) 1,62- 1,66 (м, 2 H) 1,73-1,81 (м, 2 H) 2,08 (с, 3 H) 2,68- 2,71 (м, 2 H) 7,78 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H), 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H), 8,33 (с, 1 H) 8,64 (с, 1 H) 8,85- 8,87 (м, 1 H)
66	5-(4-цианофенил)- N-(пропан-2-ил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид		пропан-2- амин (CAS 75-31-0)	2	306	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,19 (м, 6 H) 4,06- 4,18 (м, 1 H) 7,79 (с, 1 H) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,36 (с, 1 H) 8,64 (с, 1 H) 8,64-8,68 (м, 1 H)

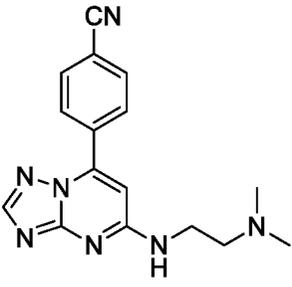
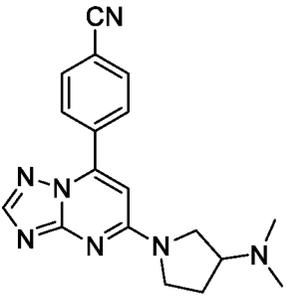
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
67	5-(4-цианофенил)- N-(циклопропилметил)- [1,2,4] триазоло[1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		Циклопропилм етан-амин (CAS 2516- 47-4)	2	318	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,11-0,28 (м, 2 H) 0,36-0,50 (м, 2 H) 0,96- 1,13 (м, 1 H) 3,11-3,25 (м, 2 H) 7,75-7,83 (м, 1 H) 8,06 (д, J=8,72 Гц, 2 H) 8,18-8,29 (м, 2 H) 8,31- 8,42 (м, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,98-9,11 (м, 1 H)
68	5-(4-цианофенил)- N-(оксетан-3-ил)- [1,2,4] триазоло[1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		оксетан-3- амин (CAS 21635-88-1)	2	320	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 4,58-4,62 (м, 2 H) 4,77-4,82 (м, 2 H) 5,01- 5,08 (м, 1 H) 7,82 (с, 1 H) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,40 (с, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 9,53 (д, J=6 Гц, 1 H)

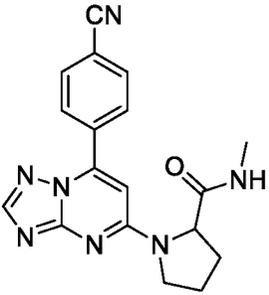
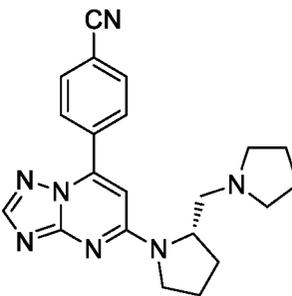
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
69	5-(4-цианофенил) - N-(оксетан-3- илметил) - [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		оксетан-3- илметан-амин (CAS 6246- 05-5)	2	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,13-3,22 (м, 1 H) 3,59 (м, 2 H) 4,32-4,36 (м, 2 H) 4,60-4,65 (м, 2 H) 7,77 (с, 1 H) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,22 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,35 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 9,00-9,06 (м, 1 H)
70	5-(4-цианофенил) - N-(1- метилазетидин-3- ил) - [1,2,4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		1-метил- азетидин-3- амин (CAS 959957-92-7)	2	333	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,23 (с, 3 H) 2,98 (т, J=7 Гц, 2 H) 3,57 (т, J=7 Гц, 2 H) 4,42-4,49 (м, 1 H) 7,80 (с, 1 H) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,38 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 9,20-9,22 (м, 1 H)

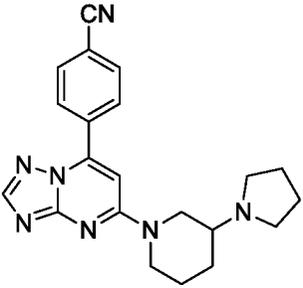
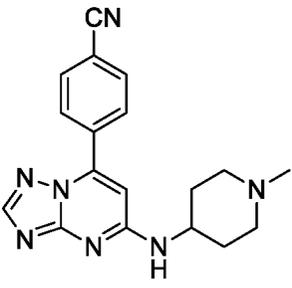
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
71	5-(4-цианофенил)- N-(2- гидроксиэтил)- [1,2,4] триазоло[1, 5-а] пиридин-7- карбоксамид		2-амино- этан-1-ол (CAS 141-43- 5)	2	308	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,33-3,40 (м, 2 Н) 3,50-3,56 (м, 2 Н) 4,79 (м, 1 Н) 7,82 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,24 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,36 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 8,92-8,95 (м, 1 Н)

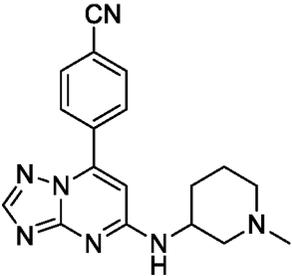
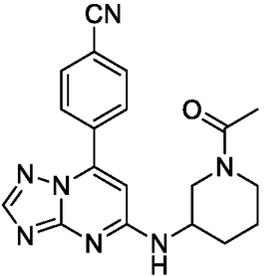
Следующие Примеры с 72 по 99 получили согласно описанной ниже методике.

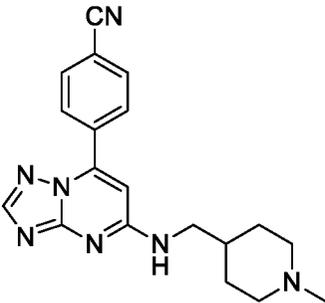
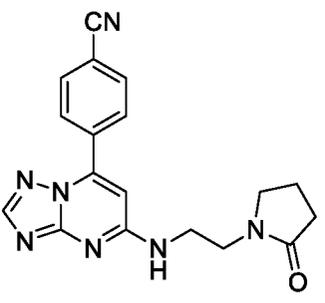
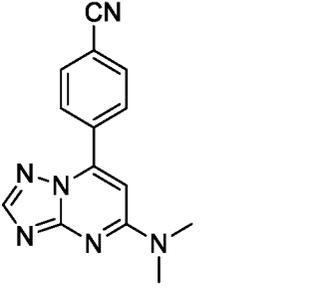
Амин (0,548 ммоль) добавили к перемешиваемой суспензии 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)бензонитрила (**Промежуточный продукт 9**, 0,1 г, 0,274 ммоль) в EtOH (1 мл) в азоте. Реакцию нагревали до 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3 x). Органические фазы объединили и концентрировали. Неочищенный продукт поместили на картридж катионного обмена, который промыли MeOH, затем продукт элюировали 2М метанольным аммиаком. В результате концентрации *in vacuo* и последующей очистки хроматографией на основном силикагеле (элюируя 0-10% MeOH в EtOAc) получили титульное соединение.

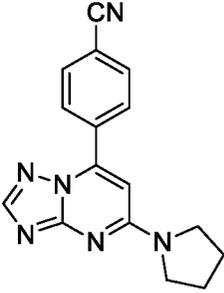
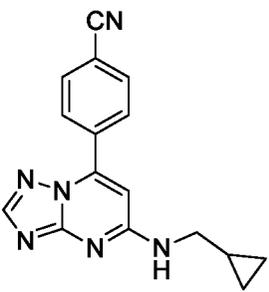
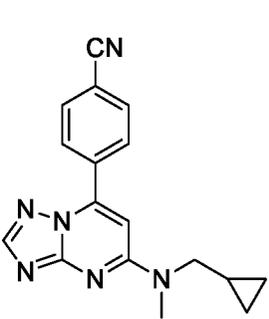
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
72	4-(5-{[2-(диметиламино)этил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)бензонитрил		<i>N,N</i> - диметилэтан- 1,2-диамин (CAS 108-00- 9)	308	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,21 (с, 6 H) 2,43-2,50 (м, 2 H) 3,45-3,55 (м, 2 H) 6,76 (с, 1 H) 7,83-7,92 (м, 1 H) 8,03-8,10 (м, 2 H) 8,11-8,19 (м, 3 H)
73	4-{5-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил		<i>N,N</i> - диметилпирро- лидин-3-амин (CAS 69478- 75-7)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,74-1,98 (м, 1 H) 2,23 (с, 6 H) 2,49-2,55 (м, 2 H) 2,75-2,90 (м, 1 H) 3,45-3,62 (м, 1 H) 3,77-3,95 (м, 2 H) 6,78-6,93 (м, 1 H) 8,04-8,12 (м, 2 H) 8,21 (с, 1 H) 8,24- 8,32 (м, 2 H)

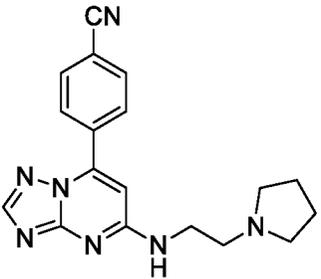
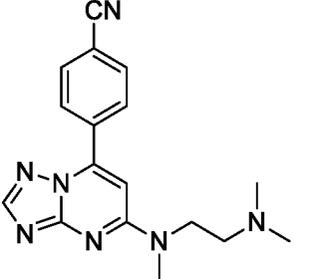
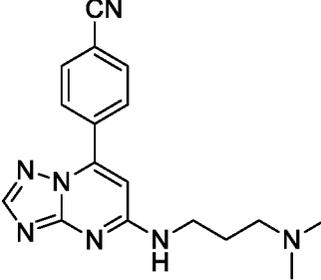
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
74	1-[7-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-N-метилпирролидин-2-карбоксамид		N-метилпирролидин-2-карбоксамид (CAS 137693-34-6)	348	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,91-2,08 (м, 4 Н) 2,57-2,63 (м, 3 Н) 3,56-3,71 (м, 1 Н) 3,74-3,87 (м, 1 Н) 4,58-4,66 (м, 1 Н) 6,91 (шир, с, 1 Н) 7,86-7,98 (м, 1 Н) 8,05-8,14 (м, 2 Н) 8,20-8,31 (м, 3 Н)
75	4-{5-[(2 <i>S</i>)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил} бензонитрил		(2 <i>S</i>)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин (CAS 51207-66-0)	374	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,60-1,75 (м, 4 Н) 1,91-2,15 (м, 4 Н) 2,53-2,69 (м, 6 Н) 3,45-3,73 (м, 2 Н) 4,27-4,55 (м, 1Н) 6,74-6,91 (м, 1 Н) 8,06-8,12 (м, 2 Н) 8,17-8,30 (м, 3 Н)

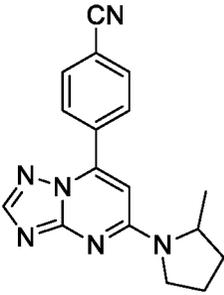
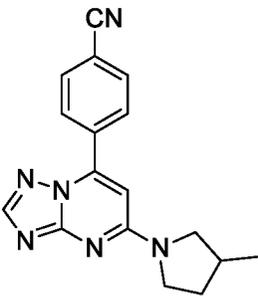
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
76	4-{5-[3-(пирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиримидин-7-ил} бензонитрил		3-(пирролдин-1-ил) пиперидин (CAS 144243-28-7)	374	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,41-1,60 (м, 2 H) 1,62-1,72 (м, 4 H) 1,74-1,82 (м, 1 H) 1,92-2,05 (м, 1 H) 2,13-2,23 (м, 1 H) 2,56-2,70 (м, 4 H) 3,12-3,26 (м, 2 H) 4,16-4,60 (м, 2 H) 7,17 (с, 1 H) 8,03-8,13 (м, 2 H) 8,18-8,29 (м, 3 H)
77	4-{5-[1-метилпиперидин-4-ил] амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиримидин-7-ил} бензонитрил		1-метилпиперидин-4-амин (CAS 41838-46-4)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,44-1,59 (м, 2 H) 1,94 (д, J=11 Гц, 2 H) 1,99-2,13 (м, 2 H) 2,19 (с, 3 H) 2,70-2,81 (м, 2 H) 3,81-3,96 (м, 1 H) 6,62 (с, 1 H) 7,86-7,96 (м, 1 H) 8,01-8,20 (м, 5 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
78	4-{5-[(1-метилпиперидин-3-ил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил		1-метилпиперидин-3-амин (CAS 42389-57-1)	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,30-1,45 (м, 1 H) 1,50-1,64 (м, 1 H) 1,68-1,86 (м, 2 H) 1,94-2,15 (м, 2 H) 2,19 (с, 3 H) 2,40-2,50 (м, 1 H) 2,71-2,84 (м, 1 H) 4,06-4,20 (м, 1 H) 6,73 (с, 1 H) 7,84-7,93 (м, 1 H) 8,03-8,19 (м, 5 H)
79	4-{5-[(1-ацетилпиперидин-3-ил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил		1-(3-аминопиперидин-1-ил)этан-1-он (CAS 1018680-22-2)	362	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,41-1,86 (м, 3 H) 1,92-2,09 (м, 4 H) 2,83-3,00 (м, 1 H) 3,56-3,89 (м, 2 H) 3,94-4,23 (м, 2 H) 6,63-6,80 (м, 1 H) 7,87-8,25 (м, 6 H)

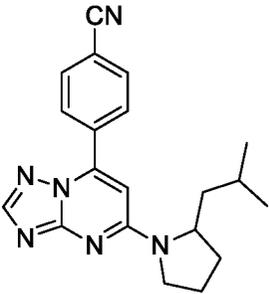
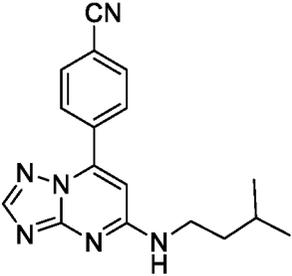
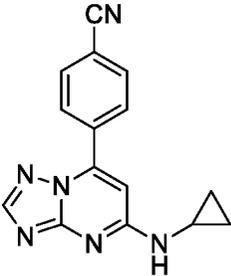
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
80	4-(5-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)бензонитрил		(1-метилпиперидин-4-ил)метанамин (CAS 7149-42-0)	348	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,12-1,35 (м, 3 H) 1,50-1,91 (м, 5 H) 2,15 (с, 3 H) 2,69-2,83 (м, 3 H) 6,66 (с, 1 H) 7,95-8,20 (м, 6 H)
81	4-(5-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)бензонитрил		1-(2-аминоэтил)пирролидин-2-он (CAS 24935-08-8)	348	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,84-1,99 (м, 2 H) 2,12-2,25 (м, 2 H) 3,39-3,50 (м, 4 H) 3,52-3,64 (м, 2 H) 6,64 (шир. с, 1 H) 7,95-8,25 (м, 6 H)
82	4-[5-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]бензонитрил		диметиламин (CAS 124-40-3)	265	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,31 (с, 6 H) 7,00 (с, 1 H) 8,04-8,13 (м, 2 H) 8,18-8,31 (м, 3 H)

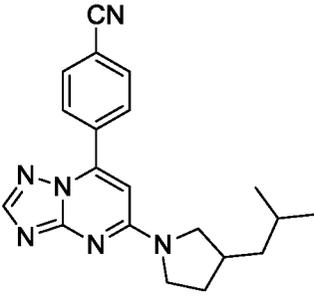
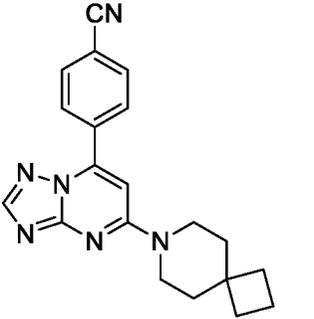
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
83	4-[5-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]бензонитрил		пирролидин (CAS 123-75-1)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,89-2,11 (м, 4 Н) 3,54-3,68 (м, 4 Н) 6,82 (с, 1 Н) 8,04-8,13 (м, 2 Н) 8,20 (с, 1 Н) 8,23-8,31 (м, 2 Н)
84	4-{5-[(циклопропилметил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил		циклопропилметанамин (CAS 2516-47-4)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,23-0,32 (м, 2 Н) 0,46-0,55 (м, 2 Н) 1,04-1,17 (м, 1 Н) 3,22-3,31 (м, 2 Н) 6,67 (с, 1 Н) 8,00-8,19 (м, 6 Н)
85	4-{5-[(циклопропилметил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил		(циклопропилметил)метил)амин (CAS 18977-45-2)	305	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,29-0,39 (м, 2 Н) 0,44-0,54 (м, 2 Н) 1,04-1,21 (м, 1 Н) 3,25 (с, 3 Н) 3,54-3,64 (м, 2 Н) 7,01 (шир. с, 1 Н) 8,03-8,11 (м, 2 Н) 8,17-8,30 (м, 3 Н)

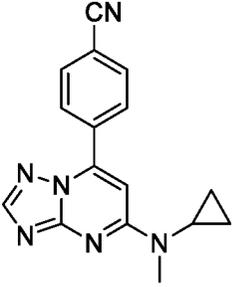
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
86	4-(5-{ [2-(пирролидин-1-ил) этил] амино }-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил		2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (CAS 7154-73-6)	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,66-1,79 (м, 4 H) 2,55-2,62 (м, 4 H) 2,67-2,77 (м, 2 H) 3,51-3,64 (м, 2 H) 6,74 (с, 1 H) 7,90-8,20 (м, 6 H)
87	4-(5-{ [2-(диметиламино) этил] (метил) амино }-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил		[2-(диметиламино)этил] (метил) амин (CAS 4543-96-8)	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,23 (с, 6 H) 2,51-2,56 (скрыт., 2 H) 3,21 (с, 3 H) 3,76-3,85 (м, 2 H) 6,91-7,06 (м, 1 H) 8,03-8,14 (м, 2 H) 8,15-8,33 (м, 3 H)
88	4-(5-{ [3-(диметиламино) пропил] амино }-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил		(3-аминопропил) диметиламин (CAS 109-55-7)	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,69-1,81 (м, 2 H) 2,20 (с, 6 H) 2,32-2,41 (м, 2 H) 3,38-3,48 (м, 2 H) 6,64 (с, 1 H) 7,95-8,23 (м, 6 H)

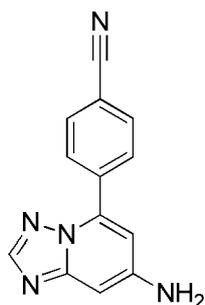
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
89	4-[5-(2-метилпирролидин-1-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиримидин-7-ил] бензонитрил		2-метилпирролидин (CAS 765-38-8)	305	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,15-1,33 (м, 3 H) 1,68-1,81 (м, 1 H) 1,95-2,17 (м, 3 H) 3,47-3,57 (м, 1 H) 3,66-3,76 (м, 1 H) 4,33-4,46 (м, 1 H) 6,80 (шир. с, 1 H) 8,05-8,12 (м, 2 H) 8,19 (с, 1 H) 8,23-8,31 (м, 2 H)
90	4-[5-(3-метилпирролидин-1-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиримидин-7-ил] бензонитрил		3-метилпирролидин (CAS 34375-89-8)	305	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,06-1,14 (м, 3 H) 1,55-1,74 (м, 1 H) 2,07-2,22 (м, 1 H) 2,30-2,46 (м, 1 H) 3,07-3,20 (м, 1 H) 3,48-3,62 (м, 1 H) 3,70-3,88 (м, 2 H) 6,81 (с, 1 H) 8,04-8,12 (м, 2 H) 8,20 (с, 1 H) 8,24-8,32 (м, 2 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
91	4-[5-(2,5- диметилпирролидин-1- ил)- [1,2,4] триазоло[1,5- а] пиримидин-7- ил] бензонитрил		2,5- диметилпирро- лидин (CAS 3378-71-0)	319	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,28-1,41 (м, 6 H) 1,72-1,86 (м, 2 H) 2,04-2,19 (м, 2 H) 4,24-4,37 (м, 2 H) 6,77 (с, 1 H) 8,03-8,11 (м, 2 H) 8,18 (с, 1 H) 8,22-8,28 (м, 2 H)
92	4-[5-(3,3- диметилпирролидин-1- ил)- [1,2,4] триазоло[1,5- а] пиримидин-7- ил] бензонитрил		3,3- диметилпирро- лидин (CAS 3437-30-7)	319	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,13 (с, 6 H) 1,75-1,90 (м, 2 H) 3,40 (с, 2 H) 3,65- 3,74 (м, 2 H) 6,80 (с, 1 H) 8,04-8,13 (м, 2 H) 8,20 (с, 1 H) 8,24-8,33 (м, 2 H)
93	4-[5-(2- циклопропилпирролидин -1-ил)- [1,2,4] триазоло[1,5- а] пиримидин-7- ил] бензонитрил		2- циклопропилп ирролидин (CAS 383127- 81-2)	331	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,17-0,90 (м, 4 H) 0,99-1,17 (м, 1 H) 1,76-2,24 (м, 4 H) 3,44-3,80 (м, 2 H) 4,03-4,21 (м, 1 H) 6,74-7,01 (м, 1 H) 8,05-8,13 (м, 2 H) 8,17-8,29 (м, 3 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
94	4-{5-[2-(2-метилпропил) пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пириимидин-7-ил} бензонитрил		2-(2-метилпропил) пирролидин (CAS 124602-03-5)	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,87-1,08 (м, 6 H) 1,18-1,51 (м, 1 H) 1,61-2,15 (м, 6 H) 3,44-3,73 (м, 2 H) 4,15-4,47 (м, 1 H) 6,52-6,82 (м, 1 H) 8,03-8,13 (м, 2 H) 8,15-8,30 (м, 3 H)
95	4-{5-[(3-метилбутил) амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пириимидин-7-ил} бензонитрил		3-метилбутан-1-амин (CAS 107-85-7)	307	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,86-0,99 (м, 6 H) 1,44-1,56 (м, 2 H) 1,62-1,78 (м, 1 H) 3,37-3,49 (м, 2 H) 6,62 (с, 1 H) 7,93 (с, 1 H) 8,02-8,20 (м, 5 H)
96	4-[5-(циклопропиламино)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пириимидин-7-ил] бензонитрил		циклопропана мин (CAS 765-30-0)	277	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,47-0,61 (м, 2 H) 0,77-0,87 (м, 2 H) 2,77-2,94 (м, 1 H) 6,56 (с, 1 H) 8,02-8,25 (м, 6 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
97	4-{5-[3-(2-метилпропил) пирролидин-1-ил]-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пириимидин-7-ил} бензонитрил		3-(2-метилпропил) пирролидин (CAS 959238-03-0)	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,87-0,99 (м, 6 H) 1,28-1,39 (м, 2 H) 1,52-1,74 (м, 2 H) 2,07-2,23 (м, 1 H) 2,26-2,45 (м, 1 H) 3,03-3,16 (м, 1 H) 3,42-3,58 (м, 1 H) 3,69-3,91 (м, 2 H) 6,77-6,87 (м, 1 H) 8,04-8,11 (м, 2 H) 8,19 (с, 1 H) 8,22-8,31 (м, 2 H)
98	4-(5-{7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пириимидин-7-ил) бензонитрил		7-азаспиро[3.5]нонан (CAS 766-34-7)	345	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,57-1,66 (м, 4 H) 1,76-1,85 (м, 4 H) 1,85-1,97 (м, 2 H) 3,66-3,80 (м, 4 H) 7,17 (с, 1 H) 8,03-8,11 (м, 2 H) 8,17-8,29 (м, 3 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
99	4-{5-[циклопропил (метил) амино]-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиримидин-7-ил}бензонитрил		<i>N</i> -метилциклопропанамин (CAS 5163-20-2)	291	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,76-0,89 (м, 2 H) 0,97-1,06 (м, 2 H) 2,87-2,98 (м, 1 H) 3,19 (с, 3 H) 7,17 (с, 1 H) 8,02-8,15 (м, 2 H) 8,18-8,32 (м, 3 H)



Пример 100: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил} бензонитрил

Суспензию 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (Пример 41, 0,40 г, 1,514 ммоль) и ТЕА (0,422 мл, 3,03 ммоль) в сухом THF (10 мл) обработали DPPA (0,391 мл, 1,817 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в азоте в течение 4 дней. Добавили воду (0,082 мл, 4,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 80°C в течение 2 ч и затем при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили соляным раствором и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промыли водой, высушили (фазовый сепаратор) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 236

Следующие Примеры с 101 по 145 были выполнены согласно одной из описанных ниже методик.

Методика 1:

Первичный амин (2,65 ммоль) и ТЕА (0,369 мл, 2,65 ммоль) добавили к перемешиваемой суспензии арил галогенида (0,530 ммоль) в NMP (2 мл) в азоте. Реакцию нагревали до 180°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали в DCM, разделили и высушили, используя фазовый сепаратор, и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очистили флэш-

хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

Методика 2:

Суспензию $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,01 г, 9,82 мкмоль), Cs_2CO_3 (0,128 г, 0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,010 г, 0,020 ммоль), арил галогенида (0,196 ммоль) и амина (0,393 ммоль) в диоксане (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110° С в течение 1 ч и затем нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакцию вылили в воду и экстрагировали DCM. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

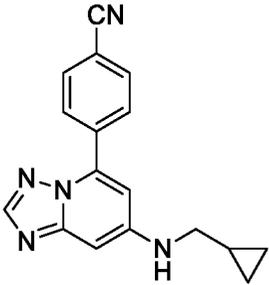
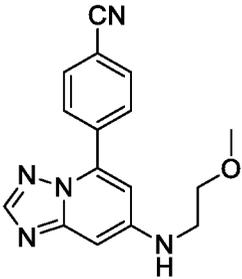
Методика 3:

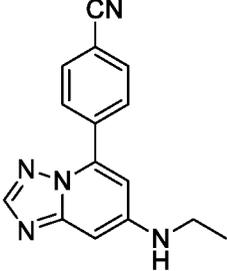
Суспензию арил галогенида (0,294 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,005 г, 0,024 ммоль), [1,1'-бинафтален]-2-илди-*трет*-бутилфосфина (0,011 г, 0,029 ммоль), Cs_2CO_3 (0,192 г, 0,589 ммоль) и спирта (0,441 ммоль) в толуоле (1,5 мл) дегазировали и дважды заполнили N_2 . Реакцию нагревали до 80°С в течение 4 ч. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали DCM. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире). Полученный остаток далее очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

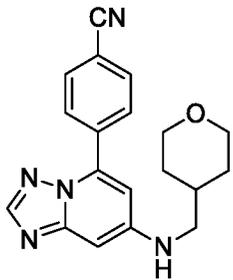
Методика 4:

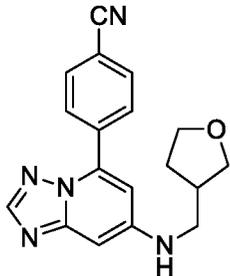
В микроволновую ампулу помещали арил галогенид (0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,009 г, 0,020 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 г, 0,039 ммоль), Cs_2CO_3 (0,384 г, 1,178 ммоль) и карбоксаимид (0,471 ммоль). Ампулу запаляли и затем дегазировали и заполнили трижды N_2 . Добавили диоксан (2 мл) и реакцию нагревали в микроволновом реакторе при 120°С в течение 30 мин. Реакцию разбавили EtOAc и дважды промыли водой. Органическую фазу собрали, высушили

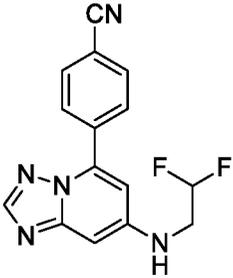
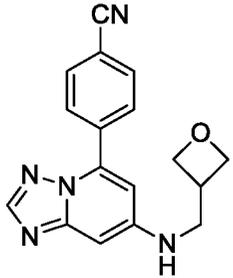
(фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂). Полученный остаток далее очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле).

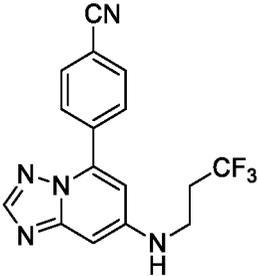
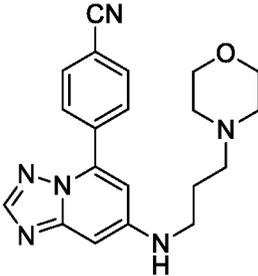
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
101	4-{7- [(циклопропилм етил) амино]- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин-5- ил}бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин- 5-ил) бензонитрил (Промежуточн ый продукт 8)	циклопропи лметанамин (CAS 2516- 47-4)	1	290	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,26 (с, 2 Н) 0,49-0,56 (м, 2 Н) 1,04-1,15 (м, 1 Н) 2,96-3,07 (м, 2 Н) 6,48-6,58 (м, 1 Н) 6,78-6,90 (м, 2 Н) 7,99-8,06 (м, 2 Н) 8,07-8,14 (м, 3 Н)
102	4-{7-[(2- метоксиэтил) амино]- [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил}бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	2- метоксиэта н-1-амин (CAS 109- 85-3)	2	294	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 3,37-3,52 (м, 5 Н) 3,65-3,75 (м, 2 Н) 4,92 (с, 1 Н) 6,58-6,78 (м, 2 Н) 7,80-7,90 (м, 2 Н) 8,02-8,09 (м, 2 Н) 8,12 (с, 1 Н)

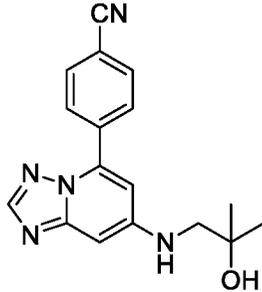
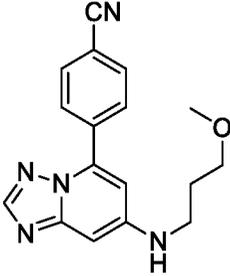
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
103	4-[7-(этиламино)- [1,2,4] триазоло о[1,5- а] пиридин-5- ил] бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триазоло[1,5- а]пиридин- 5-ил) бензонитрил (Промежуточн ый продукт 8)	этанамин (CAS 75- 04-7)	2	264	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ м.д. 1,31- 1,39 (м, 3 H) 3,34- 3,41 (м, 2 H) 5,12- 5,21 (м, 1 H) 6,69- 6,74 (м, 1 H) 6,93- 6,98 (м, 1 H) 7,80- 7,88 (м, 2 H) 7,89- 7,97 (м, 2 H) 8,33 (с, 1 H)

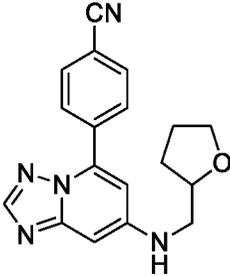
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
104	4-{7-[(оксан-4-илметил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил}бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)бензонитрил или (Промежуточный продукт 8)	оксан-4-илметанамин (CAS 130290-79-8)	2	334	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,17-1,38 (м, 2 H) 1,65-1,75 (м, 2 H) 1,81-1,95 (м, 1 H) 3,03-3,10 (м, 2 H) 3,26-3,31 (м, 2 H) 3,82-3,95 (м, 2 H) 6,54-6,62 (м, 1 H) 6,78-6,89 (м, 2 H) 7,99-8,06 (м, 2 H) 8,08-8,15 (м, 3 H)

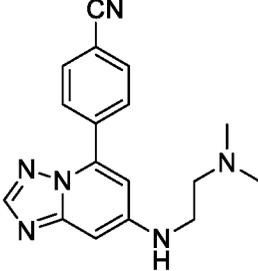
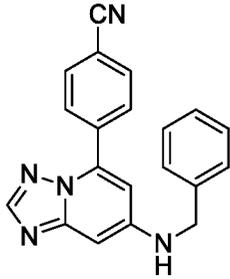
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
105	4-{7- [(оксолан-3- илметил)амино]- [1,2,4]триазол- 5-ил}бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз- оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	оксолан-3- илметанами н (CAS 165253-31- 6))	2	320	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,57-1,70 (м, 1 H) 1,97-2,07 (м, 1 H) 2,53-2,59 (м, 1 H) 3,05-3,21 (м, 2 H) 3,43-3,54 (м, 1 H) 3,61-3,70 (м, 1 H) 3,73-3,85 (м, 2 H) 6,57-6,62 (м, 1 H) 6,80-6,90 (м, 2 H) 7,99-8,07 (м, 2 H) 8,09-8,17 (м, 3 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
106	4-{7-[(2,2- дифторэтил)ами- но]- [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил}бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	2,2- дифторэтан -1-амин (CAS 430- 67-1)	2	300	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,65-3,79 (м, 2 H) 6,06-6,37 (м, 1 H) 6,78-6,85 (м, 1 H) 6,91-6,97 (м, 1 H) 6,99-7,08 (м, 1 H) 8,01-8,06 (м, 2 H) 8,10-8,15 (м, 2 H) 8,17 (с, 1 H)
107	4-{7- [(оксетан-3- илметил)амино] - [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил}бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	оксетан-3- илметанами н (CAS 6246-05-5)	2	306	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,22-3,29 (м, 1 H) 3,44-3,50 (м, 2 H) 4,31-4,39 (м, 2 H) 4,66-4,76 (м, 2 H) 6,59-6,64 (м, 1 H) 6,79-6,81 (м, 1 H) 6,85-6,90 (м, 1 H) 8,00-8,07 (м, 2 H) 8,08-8,18 (м, 3 H)

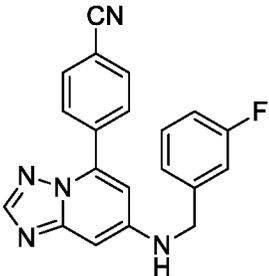
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
108	4-{7-[(3,3,3-трифторпропил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	3,3,3-трифторпропан-1-амин (CAS 460-39-9)	2	332	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,55-2,69 (м, 2 H) 3,42-3,52 (м, 2 H) 6,61-6,68 (м, 1 H) 6,82-6,86 (м, 1 H) 6,87-6,95 (м, 1 H) 7,99-8,07 (м, 2 H) 8,08-8,14 (м, 2 H) 8,16 (с, 1 H)
109	4-(7-{[3-(морфолин-4-ил)пропил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	3-(морфолин-4-ил)пропан-1-амин (CAS 123-00-2)	2	363	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 1,87-2,16 (м, 2 H) 2,77 (шир. с, 6 H) 3,38 (шир. с, 2 H) 3,87 (шир. с, 4 H) 6,04-6,40 (м, 1 H) 6,56 (с, 2 H) 7,81 (д, J=8,34 Гц, 2 H) 7,98-8,09 (м, 3 H)

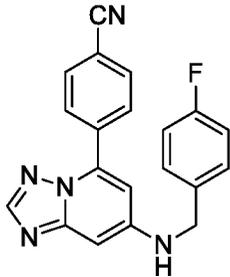
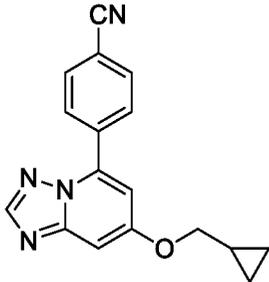
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
110	4-{7-[(2- гидрокси-2- метилпропил) ам ино]- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	1-амин-2- метилпропа н-2-ол (CAS 2854- 16-2)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,26-1,38 (м, 6 Н) 3,21-3,25 (м, 2 Н) 6,61-6,68 (м, 1 Н) 6,91-6,95 (м, 1 Н) 7,87-7,97 (м, 2 Н) 8,08-8,14 (м, 3 Н)
111	4-{7-[(3- метоксипропил) амино]- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	3- метоксипро пан-1-амин (CAS 5332- 73-0)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,88-2,04 (м, 2 Н) 3,38 (с, 3 Н) 3,51- 3,59 (м, 2 Н) 3,3 (скрыт., 2Н) 6,53-6,58 (м, 1 Н) 6,76-6,84 (м, 1 Н) 7,86-7,96 (м, 2 Н) 8,05-8,16 (м, 3 Н)

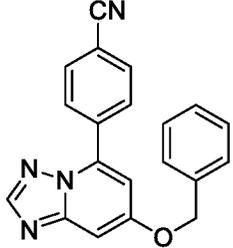
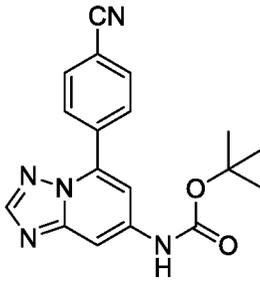
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
112	4-{7- [(оксолан-2- илметил) амино] - [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	оксолан-2- илметанами н (CAS 4795-29-3)	2	320	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 1,62-1,78 (м, 1 H) 1,92-2,01 (м, 2 H) 2,08-2,20 (м, 1 H) 3,17-3,27 (м, 1 H) 3,36-3,49 (м, 1 H) 3,76-3,86 (м, 1 H) 3,88-3,98 (м, 1 H) 4,14-4,26 (м, 1 H) 4,97-5,11 (м, 1 H) 6,64-6,71 (м, 1 H) 6,74-6,80 (м, 1 H) 7,81-7,91 (м, 2 H) 8,00-8,09 (м, 2 H) 8,16 (с, 1 H)

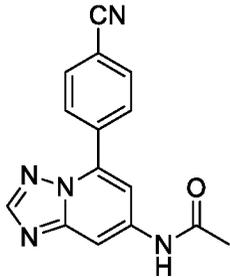
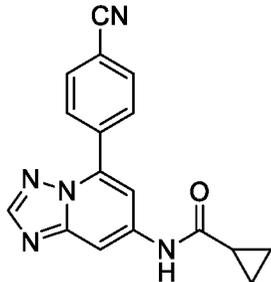
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
113	4-(7-{[2-(диметиламино)этил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	(2-аминоэтил)диметиламин (CAS 108-00-9)	2	307	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 2,55 (шир. с, 5 H) 2,97 (шир. с, 2 H) 3,41 (шир. с, 2 H) 5,75-6,25 (шир. с, 1 H) 5,96-6,28 (м, 1 H) 6,61 (шир. с, 1 H) 6,74 (с, 1 H) 7,85 (д, J=8,59 Гц, 2 H) 8,03-8,17 (м, 3 H)
114	4-[7-(бензиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	бензиламин (CAS 100-46-9)	2	326	¹ H ЯМР (300 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 4,49 (с, 2 H) 6,66 (с, 1 H) 6,83 (с, 1 H) 7,27-7,47 (м, 6 H) 7,79-7,88 (м, 2 H) 7,94-8,02 (м, 2 H) 8,16 (с, 1 H)

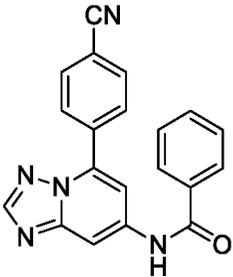
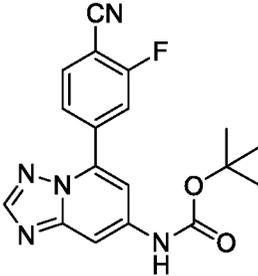
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
115	4-(7-{[(2- фторфенил)мети л]амино}- [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	(2- фторфенил) метанамин (CAS 88- 99-6)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 4,44-4,64 (м, 2 H) 4,84-5,01 (м, 1 H) 6,53-6,65 (м, 1 H) 6,67-6,76 (м, 1 H) 7,11-7,27 (м, 2 H) 7,31-7,50 (м, 2 H) 7,75-7,91 (м, 2 H) 7,99-8,17 (м, 3 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
116	4-(7-{{(3- фторфенил) мети л} амино}- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	(3- фторфенил) метанамин (CAS 100- 82-3)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 4,49-4,57 (м, 2 H) 5,64-5,86 (м, 1 H) 6,71 (с, 1 H) 6,83-6,92 (м, 1 H) 6,99-7,06 (м, 1 H) 7,08-7,14 (м, 1 H) 7,17-7,23 (м, 1 H) 7,33-7,41 (м, 1 H) 7,79-7,86 (м, 2 H) 7,94-7,99 (м, 2 H) 8,21 (с, 1 H)

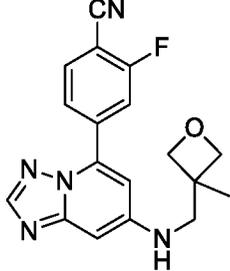
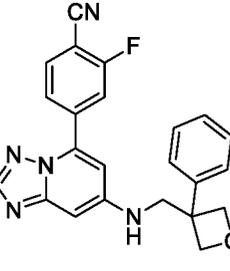
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
117	4-(7-{{(4- фторфенил)мети л}амино}- [1,2,4] триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил) бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	(4- фторфенил) метанамина (CAS 140- 75-0)	2	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 4,40-4,50 (м, 2 H) 4,75-4,89 (м, 1 H) 6,52-6,65 (м, 2 H) 7,02-7,13 (м, 2 H) 7,33-7,43 (м, 2 H) 7,75-7,86 (м, 2 H) 7,95-8,08 (м, 3 H)
118	4-[7- (циклопропилме токси)- [1,2,4] триазол о[1,5- а]пиридин-5- ил] бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	циклопропи лметанол (CAS 2516- 33-8)	3	291	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 0,38-0,51 (м, 2 H) 0,67-0,80 (м, 2 H) 1,32-1,44 (м, 1 H) 3,96-4,08 (м, 2 H) 6,90-7,00 (м, 1 H) 7,04-7,16 (м, 1 H) 7,82-7,92 (м, 2 H) 8,06-8,17 (м, 2 H) 8,26 (s, 1 H)

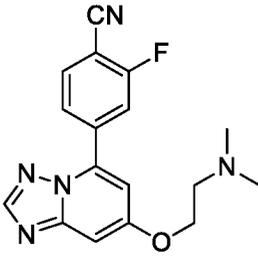
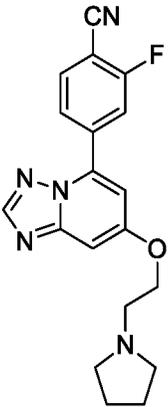
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
119	4-[7-(бензилокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	фенилметанол (CAS 100-51-6)	3	291	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.д. 0,38-0,51 (м, 2 H) 0,67-0,80 (м, 2 H) 1,32-1,44 (м, 1 H) 3,96-4,08 (м, 2 H) 6,90-7,00 (м, 1 H) 7,04-7,16 (м, 1 H) 7,82-7,92 (м, 2 H) 8,06-8,17 (м, 2 H) 8,26 (s, 1 H)
120	трет-бутил N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	трет-бутилкарбамат (CAS 4248-19-5)	4	280 (M- ^t Bu)	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,53 (с, 9 H) 7,41-7,53 (м, 1 H) 7,88-8,00 (м, 1 H) 8,02-8,17 (м, 4 H) 8,39 (с, 1 H) 10,08 (с, 1H)

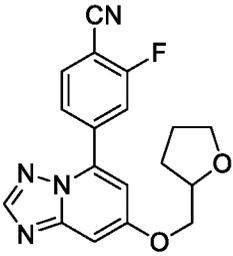
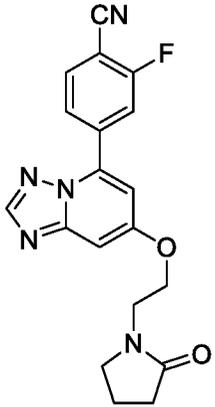
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
121	<i>N</i> -[5-(4- цианофенил)- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-7- ил] ацетамид		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	ацетамид (CAS 30- 35-5)	4	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,16 (с, 3 H) 7,44 (с, 1 H) 8,02- 8,27 (м, 5 H) 8,43 (с, 1 H) 10,57 (с, 1 H)
122	<i>N</i> -[5-(4- цианофенил)- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-7- ил] циклопропан карбоксамид		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	циклопропи лкарбоксам ид (CAS 6228-73-5)	4	304	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,81-0,98 (м, 4 H) 1,78-1,94 (м, 1 H) 7,49 (с, 1 H) 8,03-8,12 (м, 2 H) 8,14-8,25 (м, 3 H) 8,42 (с, 1 H) 10,84 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
123	<i>N</i> -[5-(4- цианофенил)- [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-7- ил]бензамид		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 8)	бензамид (CAS 55- 21-0)	4	340	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,56-7,69 (м, 3 H) 7,82 (с, 1 H) 7,99-8,05 (м, 2 H) 8,07-8,15 (м, 2 H) 8,18-8,26 (м, 2 H) 8,42-8,51 (м, 2 H) 10,80 (с, 1 H)
124	<i>трет</i> -бутил <i>N</i> - [5-(4-циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазол о[1,5- а]пиридин-7- ил]карбамат		4-(7-хлор- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 10)	<i>трет</i> -бутил карбамат (CAS 4248- 19-5)	4	354	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,49 (с, 9 H) 7,02 (шир. с, 1 H) 7,52-7,63 (м, 2 H) 7,70-7,76 (м, 1 H) 7,78-7,85 (м, 1 H) 7,86-7,93 (м, 1 H) 8,22 (с, 1 H)

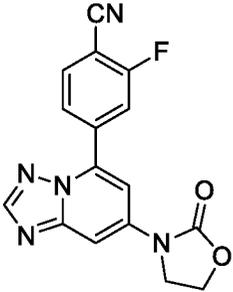
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
125	2-фтор-4-{7- [(оксетан-3- илметил) амино]- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 10)	оксетан-3- илметанами н (CAS 6246-05-5)	2	324	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,21-3,30 (м, 1 H) 3,43-3,54 (м, 2 H) 4,30-4,40 (м, 2 H) 4,64-4,74 (м, 2 H) 6,65 (с, 1 H) 6,81- 6,94 (м, 2 H) 7,91- 8,00 (м, 1 H) 8,08- 8,21 (м, 3 H)
126	2-фтор-4-{7- [(3,3,3- трифторпропил) амино]- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил} бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 10)	3,3,3- трифторпро пан-1-амин (CAS 460- 39-9)	2	350	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 2,52-2,67 (м, 2 H) 3,47-3,59 (м, 2 H) 6,58 (с, 1 H) 6,85 (с, 1 H) 7,85-7,97 (м, 2 H) 8,00-8,08 (м, 1 H) 8,14 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
127	2-фтор-4-(7- { [(3- метилоксетан- 3- ил) метил] амино }- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 10)	3- метилоксет ан-3- ил) метанам ин (CAS 153209-97- 3)	2	338	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 1,37 (с, 3 Н) 3,39 (д, J=6 Гц, 2 Н) 4,29 (д, J=6 Гц, 2 Н) 4,45 (д, J=6 Гц, 2 Н) 6,70 (д, J=2 Гц, 1 Н) 6,80 (м, 1 Н) 7,00 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,89- 8,02 (м, 1 Н) 8,06- 8,22 (м, 3 Н)
128	2-фтор-4-(7- { [(3- фенилоксетан- 3- ил) метил] амино }- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитрил		4-(7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Промежуточн ый продукт 10)	(3- фенилоксет ан-3- ил) метанам ин (CAS 497239-45- 9)	2	400	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,78 (д, J=6 Гц, 2 Н) 4,71-4,87 (м, 4 Н) 6,55 (д, J=2 Гц, 1 Н) 6,75-6,84 (м, 1 Н) 6,88 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,15-7,39 (м, 5 Н) 7,84-7,95 (м, 1 Н) 8,01-8,15 (м, 3 Н)

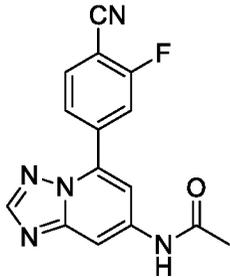
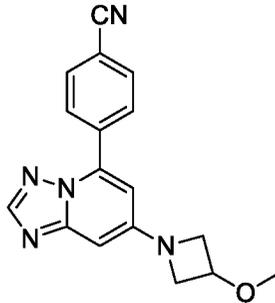
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
129	4-{7-[2-(диметиламино)этокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фторбензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	2-(диметиламино)этанол (CAS 108-01-0)	3	326	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,14-2,31 (м, 6 H) 2,62-2,77 (м, 2 H) 4,21-4,36 (м, 2 H) 7,21-7,36 (м, 1 H) 7,38-7,49 (м, 1 H) 8,05-8,18 (м, 2 H) 8,21-8,34 (м, 1 H) 8,36-8,49 (м, 1 H)
130	2-фтор-4-{7-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	2-(пирролидин-1-ил)этанол (CAS 2955-88-6)	3	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,58-1,79 (м, 4 H) 2,53-2,60 (м, 4 H) 2,81-2,95 (м, 2 H) 4,23-4,35 (м, 2 H) 7,29 (с, 1 H) 7,39 (с, 1 H) 8,08-8,17 (м, 2 H) 8,21-8,29 (м, 1 H) 8,41 (с, 1 H)

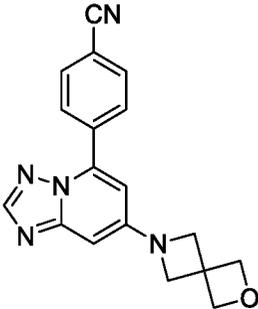
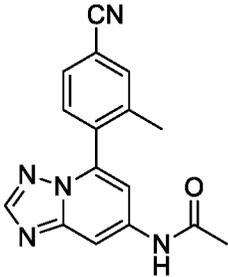
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
131	2-фтор-4-[7-(оксолан-2-илметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	оксолан-2-илметанол (CAS 97-99-4)	3	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,63-2,17 (м, 4 H) 3,65-3,89 (м, 2 H) 4,07-4,34 (м, 3 H) 7,23-7,34 (м, 1 H) 7,36-7,45 (м, 1 H) 8,08-8,19 (м, 2 H) 8,23-8,31 (м, 1 H) 8,38-8,48 (м, 1 H)
132	2-фтор-4-{7-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он (CAS 3445-11-2)	3	366	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,86-2,02 (м, 2 H) 2,17-2,30 (м, 2 H) 3,45-3,56 (м, 2 H) 3,59-3,69 (м, 2 H) 4,26-4,38 (м, 2 H) 7,25-7,34 (м, 1 H) 7,40-7,47 (м, 1 H) 8,09-8,19 (м, 2 H) 8,23-8,33 (м, 1 H) 8,42 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
133	2-фтор-4-[7-(оксолан-3-илметокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	оксолан-3-илметанол (CAS 15833-61-1)	3	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,60-1,82 (м, 1 H) 1,97-2,16 (м, 1 H) 2,66-2,82 (м, 1 H) 3,52-3,90 (м, 4 H) 4,05-4,25 (м, 2 H) 7,28 (с, 1 H) 7,41 (с, 1 H) 8,07-8,18 (м, 2 H) 8,25 (м, 1 H) 8,36-8,47 (м, 1 H)
134	2-фтор-4-[7-(2-оксопирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	пирролидин-2-он (CAS 616-45-5)	4	322	¹ H ЯМР (400 МГц DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 2,05-2,24 (м, 2 H) 2,63 (т, J=8 Гц, 2 H) 4,03 (т, J=7 Гц, 2 H) 8,00-8,11 (м, 3 H) 8,14-8,31 (м, 2 H) 8,52 (с, 1 H)

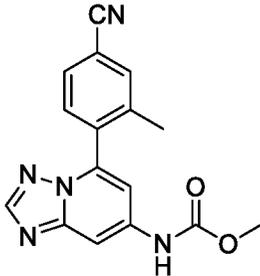
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
135	2-фтор-4-[7-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	1,3-оксазолидин-2-он (CAS 497-25-6)	4	324	¹ H ЯМР (400 МГц ДМСO-d ₆) δ м.д. 4,20-4,31 (м, 2 H) 4,50-4,62 (м, 2 H) 7,89 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,99 (д, J=2 Гц, 1 H) 8,04-8,07 (м, 1 H) 8,14-8,28 (м, 2 H) 8,52 (с, 1 H)
136	N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-N-метилацетамид		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	N-метилацетамид (CAS 76-16-3)	4	310	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₂) δ м.д. 2,19 (с, 3 H) 3,44 (с, 3 H) 7,43 (с, 1 H) 7,74 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,83-7,90 (м, 2 H) 7,97-8,00 (м, 1 H) 8,45 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
137	2-фтор-4-[7-(морфолин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	морфолин (CAS 110-91-8)	2	324	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,37-3,50 (м, 4 Н) 3,69-3,88 (м, 4 Н) 7,06 (с, 1 Н) 7,38 (с, 1 Н) 8,08-8,37 (м, 4 Н)
138	2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	3-метоксиазетидин (CAS 110925-17-2)	2	324	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,25-3,30 (м, 3 Н) 3,81-3,93 (м, 2 Н) 4,19-4,31 (м, 2 Н) 4,34-4,43 (м, 1 Н) 6,51-6,59 (м, 1 Н) 6,79-6,86 (м, 1 Н) 8,03-8,30 (м, 4 Н)

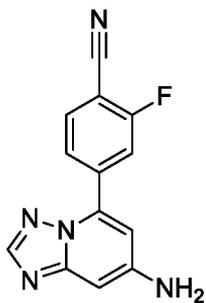
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
139	<i>N</i> -[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил]ацетамид		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10)	ацетамид (CAS 30-35-5)	4	296	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,16 (с, 3 Н) 7,41-7,52 (м, 1 Н) 7,92-8,04 (м, 1 Н) 8,11-8,28 (м, 3 Н) 8,46 (с, 1 Н) 10,59 (с, 1 Н)
140	4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-5-ил]бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	3-метоксиазетидин (CAS 110925-17-2)	2	306	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,28 (с, 3 Н) 3,82-3,94 (м, 2 Н) 4,21-4,31 (м, 2 Н) 4,33-4,45 (м, 1 Н) 6,48-6,55 (м, 1 Н) 6,68-6,76 (м, 1 Н) 8,04 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,15-8,25 (м, 3 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
141	4-(7-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (CAS 174-78-7)	2	318	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 4,22 (с, 4 Н) 4,75 (с, 4 Н) 6,49-6,57 (м, 1 Н) 6,68-6,77 (м, 1 Н) 8,04 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,13-8,24 (м, 3 Н)
142	N-[5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид		4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил (Промежуточный продукт 24)	ацетамид (CAS 30-35-5)	4	292	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,11 (с, 3 Н) 2,15 (с, 3 Н) 7,20 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,67 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,86 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,94 (с, 1 Н) 8,23 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,35 (с, 1 Н) 10,56 (с, 1 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
143	<i>трет</i> -бутил 4-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]пиперазин-1-карбоксилат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	<i>трет</i> -бутилпиперазин-1-карбоксилат (CAS 57260-71-6)	2	405	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,44 (с, 9 Н) 3,46 (м, 8 Н) 7,03 (д, J=3 Гц, 1 Н) 7,28 (д, J=3 Гц, 1 Н) 8,05 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,21 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,27 (с, 1 Н)
144	<i>трет</i> -бутил 6-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат		4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8)	<i>трет</i> -бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (CAS 1041026-70-3)	2	417	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,39 (с, 9 Н) 4,01-4,08 (м, 4 Н) 4,17 (с, 4 Н), 6,52 (д, J=2 Гц, 1 Н) 6,71 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,04 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,12-8,24 (м, 3 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный арил галогенид	Исходный амин/спирт или амид	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
145	метил N-[5-(4- циано-2- метилфенил)- [1,2,4] триазол о[1,5- а] пиридин-7- ил] карбамат		4-{7-хлор- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил}-3- метилбензони трил (Промежуточн ый продукт 24)	метил карбамат (CAS 598- 55-0)	2	308	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,11 (с, 3 Н) 3,32 (с, 3 Н) 7,14 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,66 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,86 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,94 (с, 1 Н) 8,00 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,34 (с, 1 Н) 10,39 (с, 1 Н)

Пример 146: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фторбензонитрил

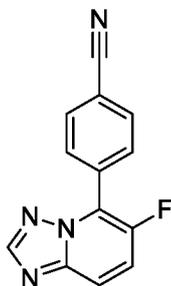


К перемешиваемой суспензии трет-бутил (5-(4-цино-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил) карбамата (Промежуточный продукт 11, 0,318 г, 0,900 ммоль) в DCM (4 мл) добавили TFA (1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию нагревали до появления конденсации в течение ночи. Реакцию перестали нагревать и дали остыть до комнатной температуры. Реакцию разбавили DCM и повысили основность насыщенным водным NaHCO₃. Слой DCM удалили и водную фазу экстрагировали DCM (2 x). Органические фазы соединили и концентрировали досуха *in vacuo* с получением титульного соединения.

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

MS ES⁺: 254

Пример 147: 4-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



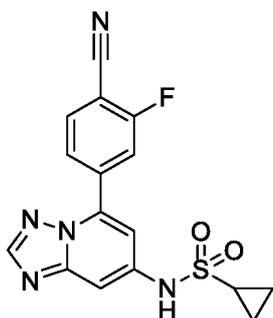
Раствор (E)-N-(6-(4-цианофенил)-5-фторпиридин-2-ил)-N'-гидроформимида (Промежуточный продукт 12, 0,085 г, 0,332 ммоль) в THF (2 мл) обработали TFAA (0,094 мл, 0,663 ммоль). Реакцию нагревали до 40°C в течение 1 ч. Основность реакции повысили NaHCO₃ (насыщ. водн.) и экстрагировали DCM. Органическую

фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,92-8,00 (м, 1 Н) 8,01-8,13 (м, 5 Н) 8,55 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 239

Пример 148: *N*-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропансульфонамид

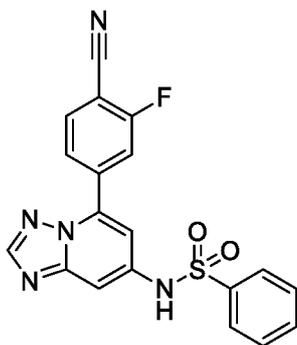


Суспензию K_2CO_3 (0,456 г, 3,30 ммоль), 5-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'*H*-1,4'-бипиразола (0,223 г, 0,440 ммоль), [(циннамл) PdCl] $_2$ (0,064 г, 0,110 ммоль), циклопропансульфонамида (CAS 154350-29-5, 0,400 г, 3,30 ммоль) и 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 10**, 0,300 г, 1,100 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 95°C в течение 0,5 ч в инертной атмосфере. Реакцию разбавили соляным раствором, экстрагировали EtOAc, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 0-100% EtOAc/петролейным эфиром, затем EtOA 0-20% MeOH/EtOAc. Продукт далее очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 358

Пример 149: *N*-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензенсульфонамид

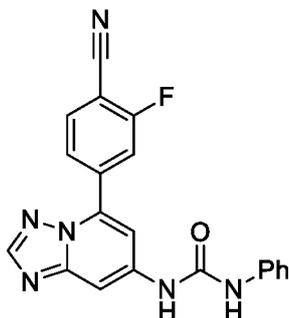


Приготовлено по описанию для *N*-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропансульфонамида (**Пример 148**) из 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 10**) и бензенсульфонамида с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 394

Пример 150: 3-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-1-фенилмочевина



К раствору 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 10**, 0,100 г, 0,395 ммоль) и DIPEA (0,345 мл, 1,974 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавили изоцианатобензен (CAS 103-71-9, 0,129 мл, 1,185 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию разбавили соляным раствором, экстрагировали EtOAc, промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 373

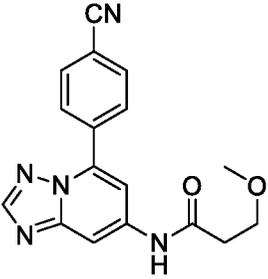
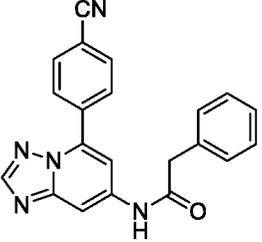
Следующие Примеры с 151 по 175 были выполнены согласно одной из описанных ниже методик.

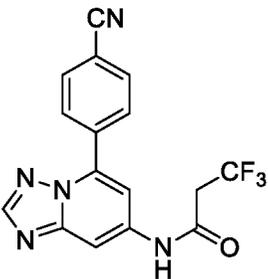
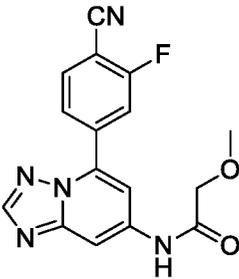
Методика 1:

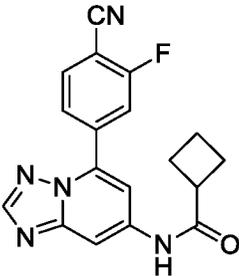
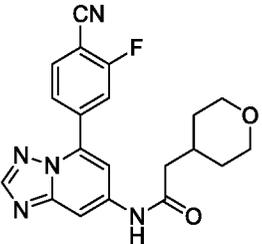
Раствор первичного амина (0,227 ммоль), TEA (0,158 мл, 1,136 ммоль) и подходящего хлорангирида (0,227 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавили еще TEA (0,158 мл, 1,136 ммоль) и хлорангирид (0,454 ммоль) и реакцию перемешивали еще в течение 2 ч. Реакцию вылили в воду и экстрагировали DCM. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

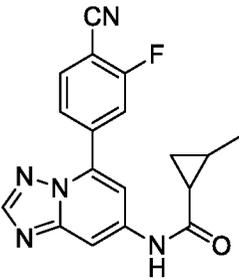
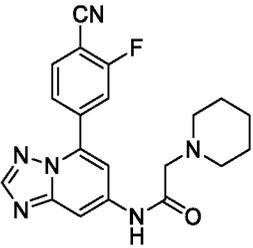
Методика 2:

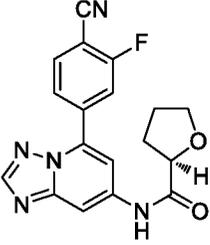
Раствор первичного амина (0,345 ммоль), TEA (0,144 мл, 1,036 ммоль) и карбоновой кислоты в DMF (2 мл) обработали ангидридом *N*-пропилфосфоновой кислоты, циклическим тримером (50% в DMF) (0,407 мл, 0,690 ммоль) и нагревали до 40°C в течение ночи. Реакцию охладили до комнатной температуры, вылили в воду, экстрагировали EtOAc, промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученные остатки очистили препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/0,05% муравьиная кислота в воде) с образованием титульного соединения.

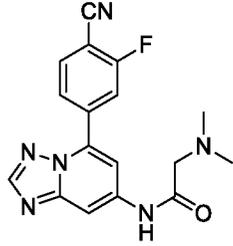
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
151	N-[5-(4- цианофенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-3- метоксипропан амид		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Пример 100)	3- метоксипро пановая кислота (CAS 2544- 06-1)	2	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,62-2,72 (м, 2 Н) 3,27 (с, 3 Н) 3,62-3,73 (м, 2 Н) 7,42-7,50 (м, 1 Н) 8,03-8,09 (м, 2 Н) 8,12-8,20 (м, 2 Н) 8,22-8,26 (м, 1 Н) 8,44 (с, 1 Н) 10,59 (с, 1 Н)
152	N-[5-(4- цианофенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- фенилацетамид		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Пример 100)	2- фенилацети л хлорид (CAS 103- 80-0)	1	354	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,76 (с, 2 Н) 7,23-7,41 (м, 5 Н) 7,45-7,54 (м, 1 Н) 8,02-8,11 (м, 2 Н) 8,14-8,18 (м, 2 Н) 8,20-8,26 (м, 1 Н) 8,43 (с, 1 Н) 10,80 (с, 1 Н)

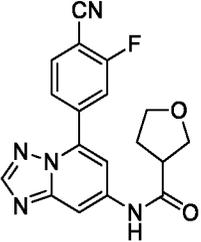
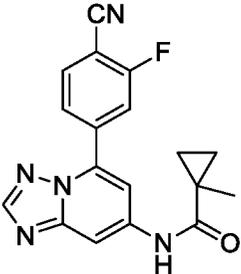
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
153	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а] пиридин-7- ил]-3,3,3- трифторпропан амид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитр ил (Пример 100)	3,3,3- трифторпро паноил хлорид (CAS 41463-83- 6)	2	364	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,56-3,77 (м, 2 H) 7,47 (с, 1 H) 7,95-8,05 (м, 1 H) 8,12-8,30 (м, 3 H) 8,50 (с, 1 H) 10,97 (с, 1 H)
154	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а] пиридин-7- ил]-2- метоксиацетам ид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2- метоксиаце тил хлорид (CAS 38870-89- 2)	1	326	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,43 (с, 3 H) 4,12 (с, 2 H) 7,69- 7,87 (м, 1 H) 8,97-8,07 (м, 1 H) 8,13-8,28 (м, 2 H) 8,36 (с, 1 H) 8,48 (с, 1 H) 10,37 (с, 1 H)

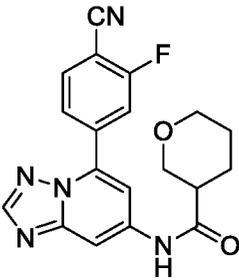
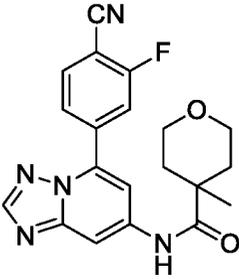
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
155	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло [1,5- а] пиридин-7- ил] циклобутан карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	циклобутан карбонил хлорид (CAS 5006- 22-4)	1	336	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 1,73-2,08 (м, 2 H) 2,12-2,37 (м, 4 H) 3,11-3,22 (м, 1 H) 7,44-7,62 (м, 1 H) 7,95-8,02 (м, 1 H) 8,12-8,35 (м, 3 H) 8,45 (с, 1 H) 10,35 (с, 1 H)
156	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло [1,5- а] пиридин-7- ил]-2-(оксан- 4-ил) ацетамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2-(оксан- 4- ил) уксусна я кислота (CAS 85064-61- 5)	1	380	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 1,15-1,41 (м, 2 H) 1,55-1,67 (м, 2 H) 1,95-2,10 (м, 1 H) 2,29-2,39 (м, 2 H) 3,31-3,40 (м, 2 H) 3,74-3,93 (м, 2 H) 7,50 (с, 1 H) 7,93-8,05 (м, 1 H) 8,12-8,28 (м, 3 H) 8,45 (с, 1 H) 10,56 (с,

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
							1 Н)
157	<i>N</i> -[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- метилциклопро пан-1- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2- метилцикло пропан-1- карбоновая кислота (CAS 29555-02- 0)	2	336	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,68-0,87 (м, 1 Н) 1,05-1,21 (м, 4 Н) 1,25-1,48 (м, 1 Н) 1,50-1,67 (м, 1 Н) 7,53 (с, 1 Н) 7,93-8,07 (м, 1 Н) 8,08-8,28 (м, 3 Н) 8,39-8,55 (м, 1 Н) 10,79 (с, 1 Н)
158	<i>N</i> -[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2-		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример	2- (пиперидин -1- ил)уксусна я кислота (CAS 3235- 67-4)	2	379	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,36-1,50 (м, 2 Н) 1,54-1,70 (м, 4 Н) 2,40-2,50 (скрыт., 4Н) 3,18 (с, 2 Н) 7,75 (с, 1 Н) 7,93-8,06 (м, 1 Н) 8,15-8,28 (м, 2 Н)

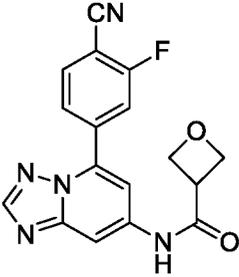
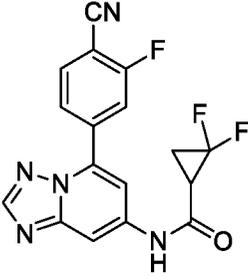
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	(пиперидин-1-ил) ацетамид		146)				8,38 (с, 1 H) 8,47 (с, 1 H) 10,23 (с, 1 H)
159	(2S)-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]оксолан-2-карбоксамид		4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146))	(2S)-оксолан-2-карбоновая кислота (CAS 87392-07-2)	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,80-1,95 (м, 2 H) 1,98-2,16 (м, 1 H) 2,19-2,36 (м, 1 H) 3,83-3,95 (м, 1 H) 3,97-4,14 (м, 1 H) 4,44-4,57 (м, 1 H) 7,87 (с, 1 H) 8,00-8,10 (м, 1 H) 8,14-8,30 (м, 2 H) 8,40 (с, 1 H) 8,46-8,53 (м, 1 H) 10,27 (с, 1 H)
160	(2R)-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-		4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-	(2R)-оксолан-2-карбоновая кислота (CAS	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,80-1,95 (м, 2 H) 1,98-2,13 (м, 1 H) 2,20-2,35 (м, 1 H) 3,82-3,95 (м, 1 H)

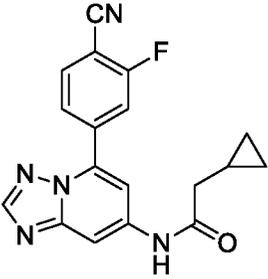
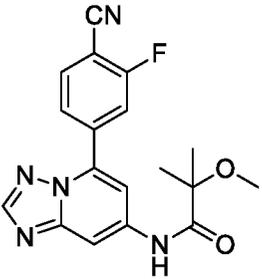
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	а] пиридин-7- ил] оксолан-2- карбоксамид		фторбензонит рил (Пример 146)	87392-05- 0)			3,96-4,10 (м, 1 H) 4,42-4,59 (м, 1 H) 7,88 (с, 1 H) 7,98 - - 8,06 (м, 1 H) 8,11-8,32 (м, 2 H) 8,35-8,54 (м, 2 H) 10,27 (с, 1 H)
161	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло [1,5- а] пиридин-7- ил]-2- (диметиламино) ацетамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2- (диметилам ино) уксусн ая кислота (CAS 1118- 68-9)	2	339	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,25-2,35 (м, 6 H) 3,13-3,22 (м, 2 H) 7,82 (с, 1 H) 7,99-8,09 (м, 1 H) 8,13-8,27 (м, 2 H) 8,38 (с, 1 H) 8,43-8,50 (м, 1 H) 10,35 (с, 1 H)

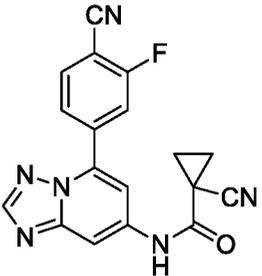
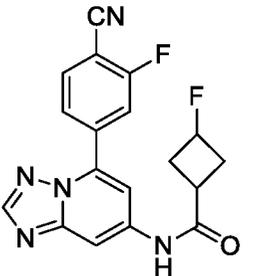
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
162	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]оксолан-3- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	оксолан-3- карбоновая кислота (CAS 89364-31- 8)	2	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,01-2,23 (м, 2 Н) 3,14-3,28 (м, 1 Н) 3,66-3,87 (м, 3 Н) 3,90-4,02 (м, 1 Н) 7,54 (с, 1 Н) 7,93-8,06 (м, 1 Н) 8,10-8,32 (м, 3 Н) 8,39-8,53 (м, 1 Н) 10,66 (с, 1 Н)
163	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-1- метилциклопро пан-1-		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	1- метилцикло пропан-1- карбоновая кислота (CAS 6914- 76-7)	2	336	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,70-0,80 (м, 2 Н) 1,14-1,25 (м, 2 Н) 1,46 (с, 3 Н) 7,82 (с, 1 Н) 8,03 (д, J=8 Гц, 1 Н) 8,10-8,28 (м, 2 Н) 8,34 (с, 1 Н) 8,43-8,50 (м, 1 Н) 9,68 (с, 1 Н)

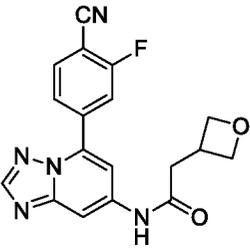
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	карбоксамид						
164	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а] пиридин-7- ил]оксан-3- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	оксан-3- карбоновая кислота (CAS 873397-34- 3)	2	366	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,40-1,88 (м, 4 H) 1,95-2,12 (м, 1 H) 2,64-2,77 (м, 1 H) 3,40-3,53 (м, 1 H) 3,76-3,92 (м, 1 H) 3,97-4,08 (м, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 7,92 - - 8,02 (м, 1 H) 8,10-8,25 (м, 3 H) 8,42-8,50 (м, 1 H) 10,59 (с, 1 H)
165	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а] пиридин-7- ил]оксан-3- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а] пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	4- метилоксан -4- карбоновая кислота (CAS 873397-34- 3)	2	380	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,33-1,54 (м, 7 H) 1,67 (с, 1 H) 2,10-2,24 (м, 1 H) 3,47-3,59 (м, 1 H) 3,86 (м, 1 H) 7,97 (м, 1 H)

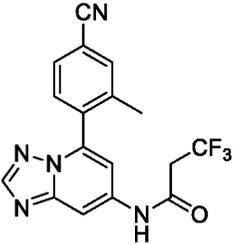
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	ил]-4- метилоксан-4- карбоксамид		рил (Пример 146)	233276-38- 5)			8,04 (м, 1 H) 8,13-8,27 (м, 2 H) 8,43 (м, 1 H) 8,48 (с, 1 H) 10,38 (с, 1 H)
166	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-3- метилоксетан- 3-карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	3- метилоксет ан-3- карбоновая кислота (CAS 28562-86- 7)	2	352	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 1,66 (с, 3 H) 4,41 (м, 2 H) 4,88 (м, 2 H) 7,58 (м, 1 H) 8,02 (м, 1 H) 8,12-8,25 (м, 2 H) 8,32 (м, 1 H) 8,49 (с, 1 H) 10,38 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
167	<i>N</i> -[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]оксетан-3- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	оксетан-3- карбоновая кислота (CAS 114012-41- 8)	2	338	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- <i>d</i> ₂) δ м.д. 4,16 (с, 1 Н) 4,94 (м, 4 Н) 7,85- 7,96 (м, 2 Н) 8,02 (м, 1 Н) 8,22-8,32 (м, 2 Н) 8,49 (с, 1 Н) 9,32-9,50 (м, 1 Н)
168	<i>N</i> -[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2,2- дифторциклопр опан-1- карбоксамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2,2- дифторцикл опропан-1- карбоновая кислота (CAS 107873-03- 0)	2	358	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,87-1,99 (м, 1 Н) 2,14-2,24 (м, 1 Н) 2,79 (м, 1 Н) 7,58 (м, 1 Н) 7,97-8,02 (м, 2 Н) 8,15 (м, 1 Н) 8,29 (м, 1 Н) 8,40 (с, 1 Н)

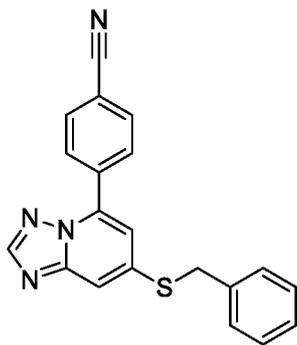
При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
169	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- циклопропилац етамид		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2- циклопропи луксусная кислота (CAS 5239- 82-7)	2	336	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 0,37 (м, 2 Н) 0,66-0,78 (м, 2 Н) 1,11-1,25 (м, 1 Н) 2,49 (м, 2 Н) 7,83-7,91 (м, 1 Н) 7,91-7,97 (м, 1 Н) 8,02 (м, 1 Н) 8,09 (с, 1 Н) 8,25 (м, 1 Н) 8,44 (с, 1 Н) 9,10 (м, 1 Н)
170	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- метокси-2- метилпропанам		4-(7-амино- [1,2,4]триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2-метокси- 2- метилпропа новая кислота (CAS 13836-62- 9)	2	354	¹ H ЯМР (400 МГц, DCM- d ₂) δ м.д. 1,52 (с, 6 Н) 3,43 (с, 3 Н) 7,64 (м, 1 Н) 7,82-7,90 (м, 1 Н) 7,95 (м, 1 Н) 8,05 (м, 1 Н) 8,16 (м, 1 Н) 8,34 (с, 1 Н) 9,00 (м, 1 Н)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	ид						
171	1-циано-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]циклопропан-1-карбоксамид		4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146)	1-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (CAS 6914-79-0)	2	347	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,72-1,85 (м, 4 Н) 7,72-7,83 (м, 1 Н) 7,95-8,09 (м, 1 Н) 8,14-8,29 (м, 3 Н) 8,51 (с, 1 Н) 10,58 (с, 1 Н)
172	N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]-3-фторциклобутан-1-карбоксамид		4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146)	3-фторциклобутан-1-карбоновая кислота (CAS 122665-96-7)	2	354	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 2,52-2,72 (скрыт., м, 4 Н) 3,25-3,35 (скрыт., м, 1 Н) 5,12-5,38 (м, 1 Н) 7,46-7,59 (м, 1 Н) 7,94-8,05 (м, 1 Н) 8,11-8,31 (м, 3 Н) 8,47

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	n-1- карбоксамид						(с, 1 H) 10,62 (с, 1 H)
173	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- (оксетан-3- ил) ацетамид		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146)	2- (оксетан- 3- ил) уксусна я кислота (CAS 1310381- 54-4)	2	352	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,87 (д, J=8 Гц, 2 H), 3,32-3,40 (м, 1 H), 4,29-4,47 (м, 2 H) 4,67-4,77 (м, 2 H) 7,45-7,56 (м, 1 H) 7,94-8,02 (м, 1 H) 8,13-8,26 (м, 3 H) 8,46 (с, 1 H) 10,64 (с, 1 H)
174	N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4] триазо ло[1,5- а]пиридин-7- ил] циклопропа		4-(7-амино- [1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример	циклопропа н карбоновая кислота (CAS 1759- 53-1)	2	322	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 0,81-0,99 (м, 4 H) 1,77-1,93 (м, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 7,92-8,04 (м, 1 H) 8,13-8,24 (м, 3 H) 8,45 (с, 1 H) 10,85 (с, 1 H)

При- мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	Исходный хлорангидр ид/карбоно вая кислота	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
	нкарбоксамид		146)				
175	N-[5-(4- циано-2- метилфенил)- [1,2,4] триазо ло [1,5- а] пиридин-7- ил]-3,3,3- трифторпропан амид		4-{7-амино- [1,2,4] триаз оло [1,5- а] пиридин-5- ил}- Зметилбензон итрил (Пример 209)	3,3,3- трифторпро паноил хлорид (CAS 41463-83- 6)	1	360	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,12 (с, 3 Н) 3,58-3,74 (м, 2 Н) 7,20 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,69 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,87 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,95 (с, 1 Н) 8,21 (д, J=2 Гц, 1 Н) 8,40 (с, 1 Н) 10,94 (с, 1 Н)

Пример 176: 4-[7-(Бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил

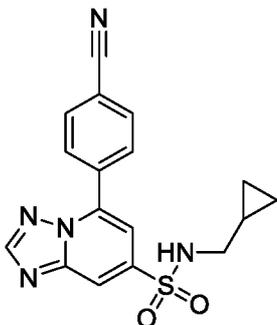


Раствор фенилметанэтиола (CAS 100-53-8, 0,232 мл, 1,963 ммоль) в DMF (5 мл) обработали NaN (60% масс., рассеянным в минеральном масле, 0,079 г, 1,963 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавили раствор 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) (0,5 г, 1,963 ммоль) в DMF (5 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию разбавили EtOAc, промыли водой и потом соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 4,52 (с, 2 H) 7,14-7,44 (м, 4 H) 7,46-7,54 (м, 2 H) 7,74-7,83 (м, 1 H) 7,99-8,10 (м, 2 H) 8,16-8,28 (м, 2 H) 8,46 (с, 1 H)

MS ES⁺: 343

Пример 177: 5-(4-Цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид



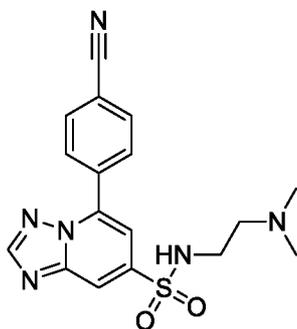
К суспензии 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрила (**Пример 176**) (100 мг, 0,292 ммоль) в

АсОН (3 мл) и воде (1,5 мл) добавили NCS (156 мг, 1,168 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали *in vacuo*. Промежуточный продукт неочищенный сульфонил хлорид переместили в DCM (5 мл), добавили циклопропилметанамин (CAS 2516-47-4, 0,101 мл, 1,168 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию разбавили DCM, промыли водой, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,05-0,19 (м, 2 Н) 0,28-0,47 (м, 2 Н) 0,77-0,98 (м, 1 Н) 2,76-2,89 (м, 2 Н) 7,68-7,83 (м, 1 Н) 8,07-8,32 (м, 5 Н) 8,72-8,85 (м, 1 Н)

MS ES⁺: 354

Пример 178: 5-(4-Цианофенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид

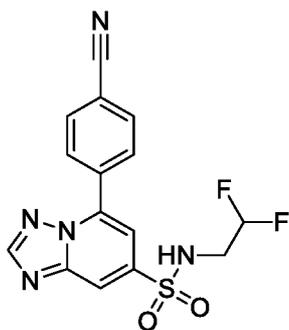


Приготовлено по описанию для 5-(4-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамида (Пример 177) из 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрила (Пример 176) и N,N-димилэтан-1,2-диамина (CAS 108-00-9) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,02 (с, 6 Н) 2,21-2,37 (м, 2 Н) 2,83-3,06 (м, 2 Н) 7,67-7,82 (м, 1 Н) 7,88-8,46 (м, 6 Н) 8,70-8,92 (м, 1 Н)

MS ES⁺: 371

Пример 179: 5-(4-Цианофенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид

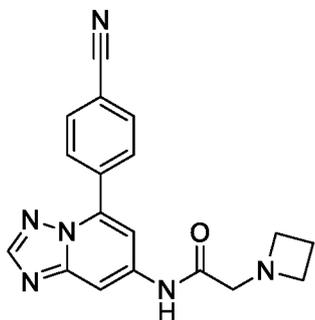


Приготовлено по описанию для 5-(4-цианофенил)-*N*-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамида (Пример 177) из 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ид]бензонитрила (Пример 176) и 2,2-дифторэтан-1-амина (CAS 430-67-1) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,23-3,42 (м, 2 Н) 5,83-6,33 (м, 1 Н) 7,65-7,81 (м, 1 Н) 8,03-8,42 (м, 5 Н) 8,55 (с, 1 Н) 8,72-8,87 (м, 1 Н)

MS ES⁺: 364

Пример 180: 2-(Азетидин-1-ил)-*N*-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

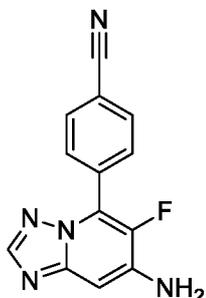


К раствору 2-хлор-*N*-(5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)ацетамида (Промежуточный продукт 13) (70 мг, 0,225 ммоль) и TEA (0,047 мл, 0,337 ммоль) в DMF (1 мл) добавили азетидин (CAS 503-29-7, 0,018 мл, 0,269 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию разбавили EtOAc и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт поместили на сильный катионообменный картридж (SCX-2), промыли MeOH и элюировали раствором 2М аммоний/MeOH. Элюент концентрировали *in vacuo* с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ м.д. 2,10-2,27 (м, 2 Н) 3,28 (с, 2 Н) 3,38-3,53 (м, 4 Н) 7,41-7,53 (м, 1 Н) 7,85 (д, $J=8$ Гц, 2 Н) 8,07-8,19 (м, 3 Н) 8,26 (с, 1 Н) 9,55 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 333

Пример 181: 4-{7-Амино-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ид}бензонитрил

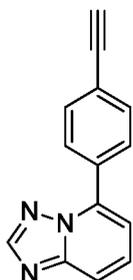


Раствор 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (**Промежуточный продукт 14**, 0,080 г, 0,283 ммоль), DPPA (0,061 мл, 0,283 ммоль), TEA (0,059 мл, 0,425 ммоль) и воды (5,11 мкл, 0,283 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали до 90°C в течение 30 мин. Реакцию концентрировали *in vacuo* и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) м.д. 6,46 (с, 2 Н) 6,77-6,84 (м, 1 Н) 7,94-8,02 (м, 2 Н) 8,04-8,09 (м, 2 Н) 8,12 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 254

Пример 182: 5-(4-Этинилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



В ампулу, содержащую 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (**Промежуточный продукт 4**, 0,1 г, 0,245 ммоль), иодид меди (I) (2,333 мг, 0,012 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,014 г, 0,012 ммоль) в THF (1 мл), добавили [2-(4-иодофенил)этинил]триметилсилан (0,081 г, 0,269 ммоль). Ампулу дегазировали и продули азотом, запаляли и

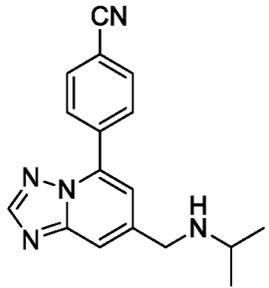
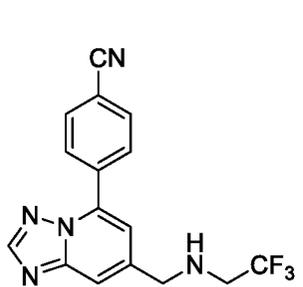
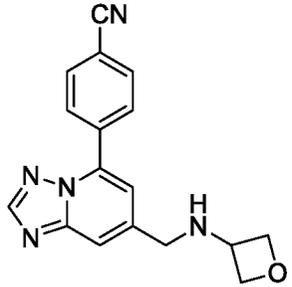
облучили в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. К перемешиваемой реакционной смеси добавили гидроксид натрия (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали в DCM, используя картридж фазового сепаратора. Водную/выпавшую в осадок твердую фазу далее экстрагировали DCM/EtOH (9:1). Водную фазу удалили из отстоявшегося твердого слоя пипеткой, твердую фазу добавили к органической фазе и органические вещества концентрировали *in vacuo* в ДМСО для очищения обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

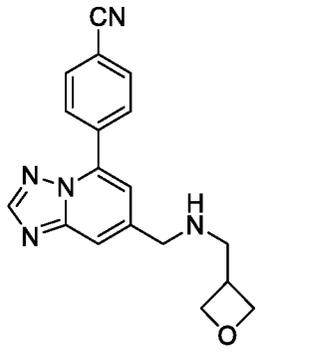
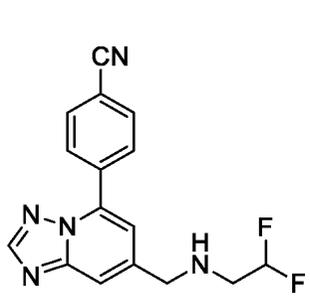
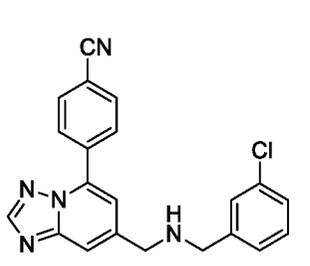
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 4,40 (с, 1 Н) 7,40–7,48 (м, 1 Н) 7,69 (д, J=8 Гц, 2 Н) 7,76–7,84 (м, 1 Н) 7,88–7,92 (м, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,56 (с, 1 Н)

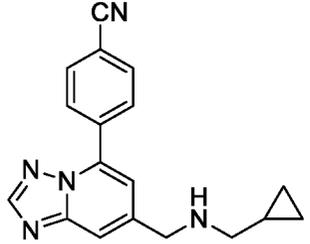
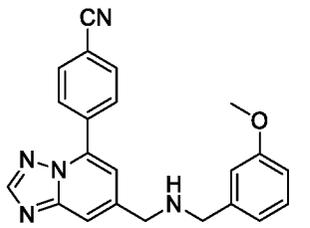
MS ES⁺: 220

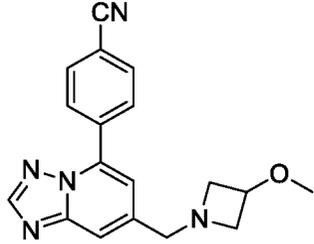
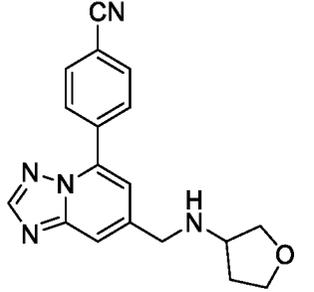
Следующие Примеры с 183 по 194 получили, используя общую описанную ниже методику.

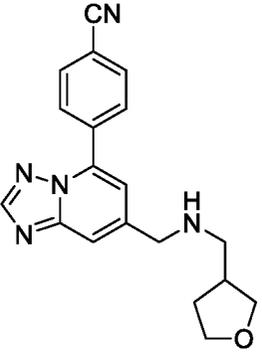
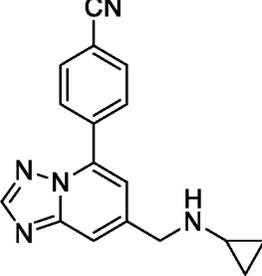
Смесь амина (0,6 ммоль) и 4-(7-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (**Промежуточный продукт 15**, 0,1 г, 0,4 ммоль) и уксусной кислоты (0,8 мл) перемешивали в диметилацетамиде (3 мл) при комнатной температуре до образования соответствующего имина тонкослойной хроматографией. Добавили СТАВ (0,171 г, 0,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Как только образовался амин, добавили воду и продолжили перемешивать в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, DMA удалили, используя азеотропную дистилляцию из воды. Остаток экстрагировали EtOAc, промыли водой и соляным раствором и затем высушили над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

При мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
183	4-(7-{ [(пропан-2-ил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		изопропиламин (CAS 75-31-0)	292	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,37 (д, J=6 Гц, 6 H) 2,86-2,89 (м, 1 H) 3,97 (с, 2 H) 7,47 (д, J=1 Гц, 1 H) 7,80-7,81 (м, 1 H) 7,90-7,93 (м, 2 H) 8,20-8,22 (м, 2 H) 8,41 (с, 1 H)
184	4-(7-{ [(2,2,2-трифторэтил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		2,2,2-трифторэтан-1-амин (CAS 753-90-2)	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,31 (д, J=10 Гц, 2 H) 3,44 (с, 1 H) 4,00 (с, 2 H) 7,49 (с, 1 H) 7,84 (с, 1 H) 8,04-8,06 (с, 2 H) 8,19-8,22 (м, 2 H) 8,51 (с, 1 H)
185	4-(7-{ [(оксетан-3-ил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		оксетан-3-амин (CAS 21635-88-1)	306	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 3,91 (с, 2 H) 4,05-4,11 (м, 1 H) 4,51-4,53 (м, 2 H) 4,76-4,78 (м, 2 H) 7,45 (с, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 7,91 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,20 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,41 (с, 1 H)

При мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
186	4-(7-{ [(оксетан-3-илметил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		оксетан-3-илметана мин (CAS 6246-05-5)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 3,00-3,02 (м, 1 H) 3,22-3,30 (м, 2 H) 3,97 (с, 2 H) 4,49-4,51 (м, 2 H) 4,77-4,79 (м, 2 H) 7,45 (с, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 7,91 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,20 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,41 (с, 1 H)
187	4-(7-{ [(2,2-дифторэтил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		2,2-дифторэтан-1-амин (CAS 430-67-1)	314	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 3,00 (м, 2 H) 3,4-3,7 (шир. с, 1 H) 4,04 (с, 2 H) 5,75-6,13 (м, 1 H) 7,45 (с, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 7,92 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,21 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,42 (с, 1 H)
188	4-[7-({ [(3-хлорфенил)метил]амино}метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил		(3-хлорфенил)метана мин (CAS 4152-90-3)	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 3,12 (с, 1 H) 3,72 (с, 2 H) 3,85 (с, 2 H) 7,23-7,32 (м, 3 H) 7,41 (с, 1 H) 7,47 (с, 1 H) 7,81 (с, 1 H) 8,04 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,21 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,48 (с, 1 H)

При мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
189	4-(7- { [(циклопропилметил) амино] метил} - [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин-5- ил) бензонитрил		циклопро пилметан амин (CAS 2516-47- 4)	304	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 0,15-0,24 (м, 2 Н) 0,50-0,56 (м, 2 Н) 0,97-1,05 (м, 1 Н) 2,55 (д, J=7 Гц, 2 Н) 4,03 (с, 2 Н) 7,48 (с, 1 Н) 7,81 (с, 1 Н) 7,92 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,21 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,42 (с, 1 Н)
190	4-[7-({ [(3- метоксифенил) метил] амино} метил) - [1,2,4] триазоло [1,5- а] пиридин-5- ил] бензонитрил		(3- метокси фенил) мет анамин (CAS 5071-96- 5)	370	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,90-3,10 (шир. с, 1 Н) 3,70 (каж. с, 5 Н) 3,85 (с, 2 Н) 6,74 (д, J=8 Гц, 1 Н) 6,89 (д, J=9 Гц, 1 Н) 6,0 (шир. с, 1 Н) 7,18 (т, J=8 Гц, 1 Н) 7,47 (с, 1 Н) 7,81 (с, 1 Н) 8,04 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,21 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,48 (с, 1 Н)

При мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
191	4-{7-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил		3-метоксиязетидин (CAS 110925-17-2)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 2,93-2,95 (м, 2 Н) 3,13 (с, 3 Н) 3,55-3,57 (м, 2 Н) 3,71 (с, 2 Н) 3,95-4,02 (м, 1 Н) 7,34 (с, 1 Н) 7,74 (с, 1 Н) 7,91 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,20 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,49 (с, 1 Н)
192	4-(7-{[(оксолан-3-ил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		оксолан-3-амин (CAS 88675-24-5)	320	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,79-1,90 (м, 1 Н) 2,1-2,2 (м, 1 Н) 3,44-3,50 (м, 1 Н) 3,62-3,98 (м, 6 Н) 7,47 (с, 1 Н) 7,81 (с, 1 Н) 7,91 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,20 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,41 (с, 1 Н)

При мер №	Название соединения	Структура	Исходный амин	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
193	4-(7-{ [(оксолан-3-илметил)амино]метил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил		оксолан-3-илметана мин (CAS 165253-31-6)	334	¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ м.д. 1,55-1,67 (м, 1 Н) 2,02-2,13 (м, 1 Н) 2,38-2,52 (м, 1 Н) 2,58-2,70 (м, 2 Н) 3,28-3,30 (м, 2 Н) 3,44-3,52 (м, 1 Н) 3,66-3,98 (м, 4 Н) 7,46 (с, 1 Н) 7,80 (с, 1 Н) 7,91 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,20 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,41 (с, 1 Н)
194	4-{7-[(циклопропиламино)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил		циклопропанамин (CAS 765-30-0)	290	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 0,25-0,34 (м, 4 Н) 2,00-2,10 (м, 1 Н) 3,00-3,10 (с, 1 Н) 3,88 (с, 2 Н) 7,47 (с, 1 Н) 7,78 (с, 1 Н) 8,04 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,19 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,47 (с, 1 Н)

Примеры с 195 по 200 выполнили согласно одной из следующих методик.

Методика 1:

Этап 1:

Спирт (2,7 ммоль) в толуоле добавили по каплям к перемешиваемому раствору 20% фосгена в толуоле (2 мл, 3,6 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры в течение 20 ч. Растворитель отогнали при пониженном давлении с образованием соответствующего хлорформиатного промежуточного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

Этап 2:

Вышеуказанный хлорформиат (0,142 г, 1 ммоль) добавили к перемешиваемому раствору 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Пример 146**, 0,2 г, 0,8 ммоль) и ТЕА (0,2 г, 2 ммоль) в сухом DMF (2 мл) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь вылили в EtOAc и промыли 2M HCl. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, после чего провели дополнительную очистку, используя обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ, с образованием титульных соединений.

Методика 2:

Этап 1:

Спирт (8,7 ммоль) в толуоле (5 мл) добавили по каплям к перемешиваемому раствору 20% фосгена в толуоле (6,2 мл, 11,7 ммоль) при 0°C с получением хлористоводородной соли хлорформиата в виде белого осадка. Через 10 минут ее отфильтровали и добавили к 28% гидроксиду аммония (6 мл, 17,4 ммоль). Гидроксид натрия (2 M, 10 мл, 20 ммоль) добавили для подщелачивания смеси, которую экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушили над сернокислым натрием и выпарили для получения соответствующего промежуточного продукта неочищенного карбамата, который использовали без дальнейшей очистки.

Этап 2:

Перемешиваемую суспензию 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 8**, 0,1 г, 0,29 ммоль), карбамата (1,47 ммоль), Cs₂CO₃ (0,191 г, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,012 г, 1,5 мкмоль) и X-Phos (0,014 г, 2,9 мкмоль) в дегазированном диоксане (10 мл) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили и концентрировали *in vacuo*. Остаток трясли с EtOAc и водой, затем отфильтровали и органическую фазу концентрировали. Соединения очистили, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя EtOAc, затем 1% - 5% (2M NH₃ в MeOH) в EtOAc, затем обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ с получением титульных соединений.

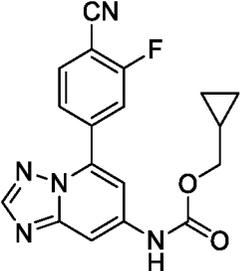
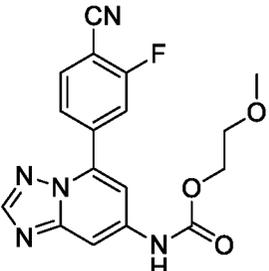
Методика 3:

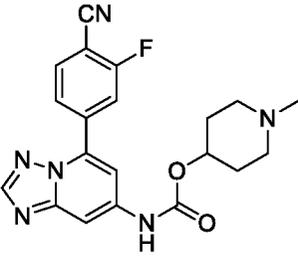
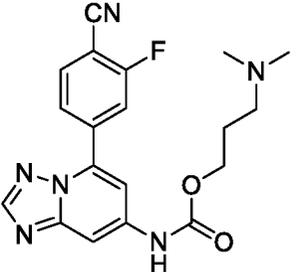
Этап 1:

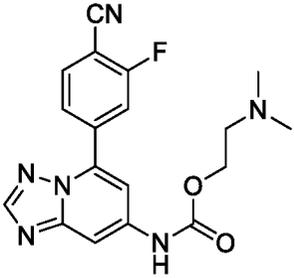
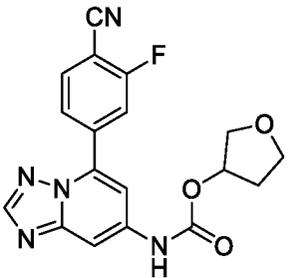
Этил карбамат (1,0 г, 11,2 ммоль), спирт (11,2 ммоль), алюминий триизопропоксид (0,25 г, 1,2 ммоль) и 60% гидрид натрия в масле (0,1 г, 2,5 ммоль) перемешали при комнатной температуре и затем нагревали до 105°C в течение 2 ч. Смесь охладили и разбавили во влажном IPA. Раствор адсорбировали на картридже 5 г SCX-2 и промыли MeOH. Последующие элюирование 17% аммиака в MeOH (20 мл) дало соответствующий промежуточный продукт карбамат, который использовали без дальнейшей очистки.

Этап 2:

Перемешиваемую суспензию 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Промежуточный продукт 8**, 0,1 г, 0,29 ммоль), карбамата (1,47 ммоль), Cs₂CO₃ (0,191 г, 0,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,012 г, 1,5 мкмоль) и X-Phos (0,014 г, 2,9 мкмоль) в дегазированном диоксане (10 мл) нагревали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили и концентрировали *in vacuo*. Остаток трясли с EtOAc и водой и затем отфильтровали и органическую фазу концентрировали. Соединение очистили, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя EtOAc, затем 1% - 5% (2M NH₃ в MeOH) в EtOAc, затем обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ с получением титульных соединений.

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
195	циклопропилметил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]карбамат		циклопропилметанол (CAS 2516-3-8)	1	352	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,29-0,32 (м, 2 H) 0,50-0,54 (м, 2 H) 1,12-1,22 (м, 1 H) 3,98 (д, J=7 Гц, 2 H) 7,42 (с, 1 H) 7,93-7,96 (м, 2 H) 8,12-8,20 (м, 2 H) 8,40 (с, 1 H) 10,45 (с, 1 H)
196	2-метоксиэтил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]карбамат		2-метоксиэтанол (CAS 109-86-4)	1	356	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,26 (с, 3 H) 3,57-3,58 (м, 2 H) 4,24-4,25 (м, 2 H) 7,41 (с, 1 H) 7,92-7,94 (м, 2 H) 8,10-8,13 (м, 2 H) 8,40 (с, 1 H) 10,50 (с, 1 H)

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
197	1-метилпиперидин-4-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиридин-7-ил] карбамат		N-метил 4-гидрокси пиперидин (CAS 106-52-5)	2	395	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,69-1,85 (м, 4 H) 2,15-2,30 (м, 2 H) 2,30 (с, 3 H) 2,63-2,77 (м, 2 H) 4,82-4,85 (м, 1 H) 7,37 (с, 1 H) 7,62 (с, 1 H) 7,68-7,73 (м, 1 H) 7,76-7,79 (м, 1 H) 7,88 (м, 1 H) 7,90-8,00 (м, 1 H) 8,30 (с, 1 H)
198	3-(диметиламино) пропил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-a] пиридин-7-ил] карбамат		3-(диметиламино) пропан-1-ол (CAS 3179-63-3)	3	383	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,90 (м, 2 H) 2,27 (с, 6 H) 2,45 (т, J=7 Гц, 2 H) 4,29 (т, J=6 Гц, 2 H) 7,70 (с, 1 H) 7,73 (с, 1 H) 7,76-7,83 (м, 1 H) 7,85-7,90 (м, 1 H) 7,95-7,98 (м, 1 H) 8,30 (с, 1 H) 8,50 (с, 1 H)

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
199	2-(диметиламино)этил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]карбамат	 <p>The structure shows a 1,5-diazepine ring system (a benzene ring fused to a five-membered ring containing two nitrogens). At the 7-position of the benzene ring, there is a 4-cyano-3-fluorophenyl group. At the 5-position of the five-membered ring, there is a carbamate group (-NH-C(=O)-O-CH2-CH2-N(CH3)2).</p>	3-(диметиламино)пропан-1-ол (CAS 108-01-0)	3	369	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 2,34 (с, 6 H) 2,67 (т, J=5 Гц, 2 H) 4,37 (т, J=5 Гц, 2 H) 7,39 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,70 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,74-7,80 (м, 1 H) 7,80-7,85 (м, 1 H) 7,87-7,90 (м, 1 H) 8,20 (с, 1 H) 8,76 (с, 1 H)
200	оксолан-3-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил]карбамат	 <p>The structure is similar to the one above, but the carbamate group is attached to a 3-membered oxolane ring (a five-membered ring with one oxygen atom).</p>	оксолан-3-ол (CAS 453-20-3)	3	368	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 2,10-2,19 (м, 1 H) 2,23-2,38 (м, 1 H) 3,83-4,08 (м, 4 H) 5,38-5,50 (м, 1 H) 7,58-7,84 (м, 4 H) 7,85-7,91 (м, 1 H) 7,96 (д, J=10 Гц, 1 H) 8,31 (с, 1 H)

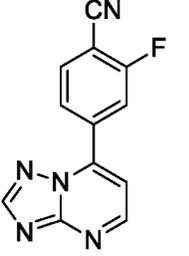
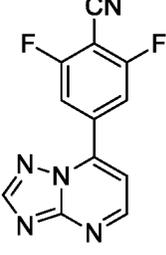
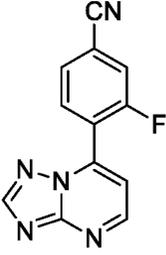
Примеры с 201 по 208 выполнили согласно любой из следующих методик:

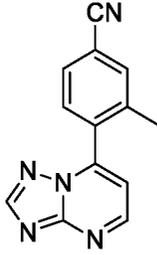
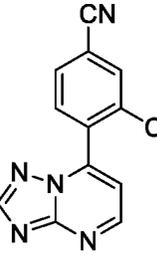
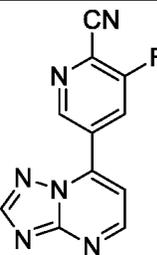
Методика 1:

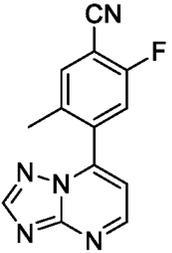
Суспензию [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (**Промежуточный продукт 16**, 0,1 г, 0,647 ммоль), бороновой кислоты (0,841 ммоль), PdCl₂.dppf (37 мг, 45,3 мкмоль) и Na₂CO₃ (0,206 г, 1,94 ммоль) в дегазированном диоксане (4 мл) и воде (3 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь отфильтровали через слой фильтрующего агента, и фильтрат абсорбировали на силикагеле и очистили флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя 1:1 EtOAc - гептан, затем EtOAc с образованием титульных соединений.

Методика 2:

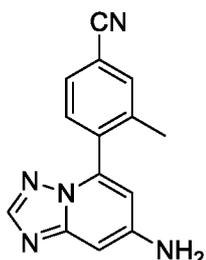
Перемешиваемую суспензию арил бромида (0,841 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,214 г, 0,841 ммоль), ацетата калия (0,191 г, 1,94 ммоль) и PdCl₂.dppf (37 мг, 45,3 мкмоль) в дегазированном диоксане (4 мл) нагревали при 80°C в аргоне в течение 1,5 ч. Затем добавили через шприц раствор [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (**Промежуточный продукт 16**, 0,100 г, 0,647 ммоль) в диоксане (3 мл), потом K₂CO₃ (0,268 г, 1,94 ммоль) в воде (3 мл) и повышали температуру до 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили, отфильтровали через фильтрующий агент и абсорбировали на силикагеле и очистили флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя 1:1 EtOAc - гептан, затем EtOAc с образованием титульных соединений.

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
201	2-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } бензонитрил		(4-циано-3- фторфенил) боро новая кислота (CAS 843663- 18-3)	1	240	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,74-7,75 (м, 1 H) 8,20-8,22 (м, 2 H) 8,33-8,37 (м, 1 H) 8,76 (с, 1 H) 9,00- 9,02 (м, 1 H)
202	2, 6-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } бензонитрил		4-бром-2, 6- дифторбензонит рил (CAS 123843-67-4)	2	258	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,78-7,79 (м, 1 H) 8,26-8,29 (м, 2 H) 8,78 (с, 1 H) 9,03-9,05 (м, 1 H)
203	3-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } бензонитрил		(4-циано-2- фторфенил) боро новая кислота (CAS 1150114- 77-4)	1	240	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,61-7,63 (м, 1 H) 7,95-7,99 (м, 1 H) 8,06-8,11 (м, 1 H) 8,17-8,21 (м, 1 H) 8,70 (с, 1 H) 9,00-9,02 (м, 1 H)

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
204	3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } бензонитрил		(4-циано-2- метилфенил) бор оновая кислота (CAS 126747- 14-6)	1	236	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 2,14 (с, 3 H) 7,45-7,47 (м, 1 H) 7,71-7,73 (м, 1 H) 7,87-7,89 (м, 1 H) 7,96 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,97-8,99 (м, 1 H)
205	3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } бензонитрил		(4-циано-2- хлорфенил) боро новая кислота (CAS 67743- 50-9)	1	256	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,56-7,58 (м, 1 H) 7,92-7,95 (м, 1 H) 8,08-8,11 (м, 1 H) 8,36-8,37 (м, 1 H) 8,68 (с, 1 H) 9,02-9,04 (м, 1 H)
206	3-фтор-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5- а] пиримидин-7- ил } пиридин-2- карбонитрил		5-бром-3- фторпиридин-2- карбонитрил (CAS 886373- 28-0)	2	241	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,86 (д, J=5 Гц, 1 H) 8,80 (с, 1 H) 8,85-8,95 (м, 1 H) 9,06 (д, J=5 Гц, 1 H) 9,35 (с, 1 H)

Пример №	Название соединения	Структура	Исходный материал	Метод	MS ES ⁺	¹ H данные ЯМР δ м.д.
207	2,3-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}бензонитрил		4-бром-2,3-дифторбензонитрил (CAS 126163-58-4)	2	258	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,65 (д, J=4 Гц, 1 H) 7,84-7,97 (м, 1 H) 8,00-8,13 (м, 1 H) 8,67-8,77 (м, 1 H) 9,04 (д, J=5 Гц, 1 H)
208	2-фтор-5-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}бензонитрил		4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрил (CAS 916792-13-7)	2	254	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,11 (с, 3 H) 7,49-7,50 (м, 1 H) 7,79-7,82 (м, 1 H) 8,05-8,07 (м, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 8,99-9,01 (м, 1 H)

Пример 209: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил



Этап 1:

Суспензию *трет*-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (**Промежуточный продукт 17**, 0,2 г, 0,744 ммоль), (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (**CAS 126747-14-6**, 120 мг, 0,744 ммоль), PdCl₂(dppf) (54,5 мг, 0,074 ммоль) и Na₂CO₃ (0,158 г, 1,489 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) продули N₂ и нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакцию охладили до комнатной температуры и разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу собрали, промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на силикагеле) с образованием *трет*-бутил (5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 1,52 (с, 9 H), 2,10 (с, 3 H), 7,15-7,23 (м, 1 H), 7,61-7,74 (м, 1 H), 7,82-7,90 (м, 1 H), 7,92-8,02 (м, 2 H), 8,31 (с, 1 H), 10,10 (с, 1 H)

MS ES⁺: 294 (M-^tBu)

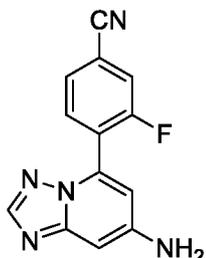
Этап 2:

Раствор *трет*-бутил (5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (0,194 г, 0,555 ммоль) и HCl (4M в диоксане, 0,694 мл, 2,78 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили SCX-2, поместив и промыв MeOH и элюируя 2M NH₃ в MeOH. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ м.д. 2,18 (с, 3 Н) 4,39 (шир. с, 2 Н) 6,35–6,45 (м, 1 Н) 6,80–6,85 (м, 1 Н) 7,42–7,51 (м, 1 Н) 7,59–7,69 (м, 2 Н) 8,01 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 250

Пример 210: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрил

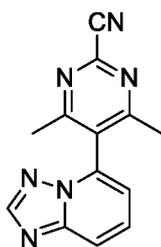


Приготовлено по описанию для 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрила **Пример 209** из *трет*-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил) карбамата (**Промежуточный продукт 17**) и (4-циано-2-фторфенил) бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 6,29 (с, 2 Н) 6,61–6,74 (м, 2 Н) 7,84–7,98 (м, 2 Н) 8,01–8,15 (м, 2 Н)

MS ES⁺: 254

Пример 211: 4,6-Диметил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиримидин-2-карбонитрил



Этап 1:

К перемешиваемому раствору 5-бром-4,6-диметилпиримидина (CAS 157335-97-2, 1 г, 5,35 ммоль) в DCM (10 мл) добавили *m*-CPBA (1,107 г, 6,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Дополнительно добавили *m*-CPBA (0,368 г, 2,14 ммоль, 0,4 экв.) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь абсорбировали на фильтрующий агент и очистили флэш-

хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием 5-бром-4,6-диметилпиримидин 1-оксида.

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

MS ES⁺: 203

Этап 2:

Запаянную ампулу, содержащую 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (**Промежуточный продукт 4**, 0,300 г, 0,735 ммоль), иодид меди (I) (7,00 мг, 0,037 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,042 г, 0,037 ммоль) и 5-бром-4,6-диметилпиримидин 1-оксид (0,179 г, 0,882 ммоль), растворенные в NMP (4 мл), облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 80 мин. Реакцию термически нагревали при 110°C в течение ночи. Реакцию разбавили DCM и водой и отделили органическую фазу, используя картридж фазового разделения. Водную фазу далее экстрагировали DCM и объединенные органические фазы абсорбировали на фильтрующем агенте и очистили флеш-хроматографией (0-100% EtOAc/MeOH (9:1) в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-4,6-диметилпиримидин 1-оксида.

MS ES⁺: 242

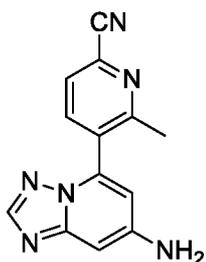
Этап 3:

К перемешиваемому раствору 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-4,6-диметилпиримидин 1-оксида (42 мг, 0,174 ммоль) в TEA (0,049 мл, 0,348 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавили TMS-CN (0,070 мл, 0,522 ммоль). Реакционную ампулу продули азотом, запаяли и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию разбавили DCM и водой. Отделили органическую фазу и водную фазу далее экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 251

Пример 212: 5-{7-Амино-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрил



Этап 1:

Раствор *трет*-бутил (5-хлор-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил) карбамата (**Промежуточный продукт 17**, 0,38 г, 1,414 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннана (1,504 мл, 2,83 ммоль), TEA (9,86 мл, 70,7 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,490 г, 0,424 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали до 110°C в течение 36 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на силикагеле) с образованием *трет*-бутил (5-(трибутилстаннил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил) карбамата.

MS ES⁺: 525

Этап 2:

Суспензию *трет*-бутил (5-(трибутилстаннил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил) карбамата (190 мг, 0,363 ммоль), 5-бром-6-метилпиридин-2-карбонитрила (**CAS 1173897-86-3**, 71,5 мг, 0,363 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (42,0 мг, 0,036 ммоль) и иодида меди (I) (6,91 мг, 0,036 ммоль) в NMP (2 мл) продули N₂ и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакцию пропустили через 10% K₂CO₃ и колонку основного силикагеля, элюируя EtOAc. Подходящие фракции собрали и концентрировали *in vacuo* с образованием неочищенного продукта в остаточном NMP. Продукт использовали без дальнейшей очистки.

MS ES⁺: 295 (M-^tBu)

Этап 3:

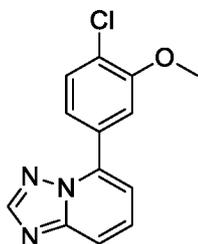
Раствор *трет*-бутил (5-(6-циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил) карбамата (127 мг, 0,362 ммоль) и HCl (4M в диоксане, 1 мл, 4,00 ммоль) нагревали до 50°C

в течение 24 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили SCX-2, поместив и промыв MeOH, затем элюируя 2M NH₃ в MeOH. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титруемого соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ м.д. 2,41 (с, 3 H) 6,65-6,70 (м, 1 H) 6,72-6,77 (м, 1 H) 7,86-7,93 (м, 1 H) 7,98-8,13 (м, 2 H)

MS ES⁺=251

Пример 213: 5-(4-Хлор-3-метоксифенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



Этап 1:

Микроволновую ампулу, содержащую 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (CAS 143329-58-2, 0,100 г, 0,505 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,029 г, 0,025 ммоль), карбонат натрия (0,107 г, 1,010 ммоль) и 2-хлор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (CAS 1443151-85-6, 0,141 г, 0,555 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл), дегазировали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакцию отфильтровали через целит и фильтрационный осадок промыли MeOH и ДМСО. Фильтрат объединили и концентрировали *in vacuo* для получения раствора ДМСО, из которого очистили неочищенный продукт обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-хлорфенола.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,26-7,45 (м, 2 H) 7,53 (д, J=8 Гц, 1 H) 7,68 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,72-7,81 (м, 1 H) 7,88 (д, J=8 Гц, 1 H) 8,55 (с, 1 H) 9,65 (шир. с, 1 H)

MS ES⁺: 246

Этап 2:

К перемешиваемой суспензии 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-хлорфенола (0,050 г, 0,204 ммоль) в NMP (1 мл) добавили гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 4,88 мг, 0,122 ммоль). Через пару минут реакционная смесь растворилась, и добавили иодометан (0,016 мл, 0,254 ммоль). Через 1 ч добавили дополнительно гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 4,88 мг, 0,122 ммоль) и иодометан (0,016 мл, 0,254 ммоль) и реакцию перемешивали еще в течение 80 мин. Реакцию приостановили NaHCO_3 (5 мл) и дважды экстрагировали DCM. Органические фазы объединили и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 260

Пример 214: 2-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

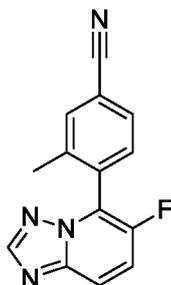


Раствор 6-фтор-5-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 18**, 0,095 г, 0,361 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,026 г, 0,036 ммоль), Na_2CO_3 (0,115 г, 1,084 ммоль) и (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (**CAS 843663-18-3**) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) нагревали до 100°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Реакцию разбавили EtOAc , промыли водой, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 257

Пример 215: 4-{6-Фтор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил

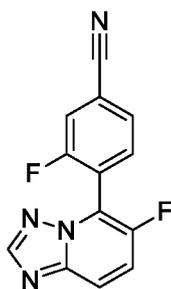


Приготовлено по описанию для 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрила (Пример 214) из 6-фтор-5-иод-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридина (Промежуточный продукт 18) и (4-циано-2-метилфенил) бороновой кислоты (CAS 126747-14-6) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 253

Пример 216: 3-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил

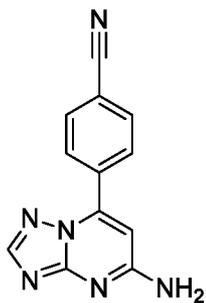


Приготовлено по описанию для 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрила (Пример 214) из 6-фтор-5-иод-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридина (Промежуточный продукт 18) и (4-циано-2-фторфенил) бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DCM- d_2) δ м.д. 7,53-7,72 (м, 3 Н) 7,80-7,93 (м, 2 Н) 8,33 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 257

Пример 217: 4-{5-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил



Этап 1:

Раствор *трет*-бутил карбамата (0,928 г, 7,92 ммоль) в DMF (10 мл) обработали NaN (60% в минеральном масле, 0,317 г, 7,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили его к раствору 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)бензонитрила (**Промежуточный продукт 9**, 1,35 г, 5,28 ммоль) в DMF (10 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакцию разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием *трет*-бутил (7-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)карбамата.

MS ES⁺: 281 (M-^tBu)

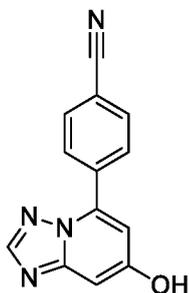
Этап 2:

Раствор *трет*-бутил (7-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)карбамата (650 мг, 1,933 ммоль) и HCl (4M раствор в диоксане, 4 мл, 16,00 ммоль) в диоксане (6 мл) нагревали до 50°C в течение ночи. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растерли с MeOH. Полученный осадок отфильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-25% MeOH в EtOAc на основном силикагеле). Продукт далее очистили флэш-хроматографией (0-20% MeOH в EtOAc на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺:237

Пример 218: 4-{7-Гидрокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил

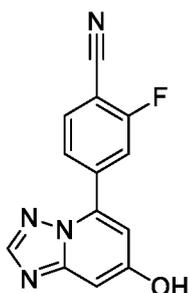


В реакционную ампулу поместили 4-(7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил (**Промежуточный продукт 8**, 0,15 г, 0,589 ммоль), КОН (0,036 г, 0,648 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,022 г, 0,024 ммоль) и ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил) фосфин (CAS 564483-19-8, 0,020 г, 0,047 ммоль). Добавили 1,4-диоксан (0,5 мл) и воду (0,5 мл) и ампулу продули аргоном, запаляли и нагревали при 100°C в нагревательном блоке в течение 2 ч. Реакцию перестали нагревать и разделили между EtOAc и водой. Полученную эмульсию/осадок в водном слое отфильтровали и объединили с органическим экстрактом, растворили в ДМСО и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 237

Пример 219: 2-Фтор-4-{7-гидрокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил



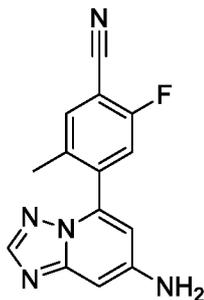
Приготовлено по описанию для 4-{7-гидрокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрила (**Пример 218**) из

4-(7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрила
(Промежуточный продукт 10).

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

MS ES⁺: 255

Пример 220: 4-{7-Амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил}-
2-фтор-5-метилбензонитрил



Этап 1:

В высушенную в печи микроволновую ампулу поместили 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрил (CAS 916792-13-7, 0,20 г, 0,934 ммоль) и продули аргоном. Добавили THF (0,5 мл) и ампулу охладили в сухом льду/ацетоне (-78°C), затем добавили хлорид изопропилмагния лития (1,3М раствор в THF, 0,791 мл, 1,028 ммоль) и переместили ампулу в ванную со льдом на 40 мин. Добавили хлорид цинка (1,9М в раствор 2-метилТНФ, 0,5 мл, 0,950 ммоль). В отдельную высушенную в печи колбу поместили 5,7-дихлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин (Промежуточный продукт 2, 0,141 г, 0,748 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,027 г, 0,023 ммоль), затем продули аргоном. Через 30 мин добавили THF (5 мл), через шприц добавили раствор Гриньяра/органоцинковый раствор и смесь нагревали до 50°C в течение 2,5 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали *in vacuo* и полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия. Органическую фазу промыли соляным раствором. Водную фазу далее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы высушили (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-50% EtOAc в

петролейном эфире на SiO_2) с образованием 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрила.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 2,09 (с, 3 Н) 7,50 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,79 (д, $J=10$ Гц, 1 Н) 8,04 (д, $J=7$ Гц, 1 Н) 8,25 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,55 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 287

Этап 2:

4-(7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил (0,149 г, 0,520 ммоль), Ксантфос (0,030 г, 0,052 ммоль), Cs_2CO_3 (0,339 г, 1,039 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,024 г, 0,026 ммоль) поместили в колбу, которую затем продули аргоном, и добавили диоксан (5 мл). Смесь орошали аргоном в течение 5 мин, затем добавили бензофенон имин (CAS 1013-88-3, 0,1 мл, 0,596 ммоль) и продолжили орошение еще в течение 5 мин перед нагреванием смеси до 90°C в течение 7 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили диэтиловым эфиром и отфильтровали через картридж фазового сепаратора. Твердый остаток далее промыли эфиром и фильтрат концентрировали до получения неочищенного продукта, такого как масло. Его очистили флэш-хроматографией (0-60% EtOAc в петролейном эфире на SiO_2) с образованием 4-(7-((дифенилметилден)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрила.

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

MS ES⁺: 432

Этап 3:

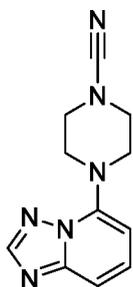
4-(7-((Дифенилметилден)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фтор-5-метилбензонитрил (173 мг, 0,401 ммоль) растворили в THF (5 мл). Добавили HCl (2M водн., 1 мл, 2,000 ммоль) и смесь перемешивали в аргоне в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* для удаления THF и материал разделили между насыщенным (водн.) раствором K_2CO_3 и EtOAc . Водную фазу разделили и твердый осадок, содержащий органическую фазу, отфильтровали через фазовый сепаратор, твердую фазу промыли водой и EtOAc .

Отфильтрованную органическую фазу промыли соляным раствором и высушили (MgSO_4). Процесс экстрагирования повторили на твердой фазе и экстракты объединили и концентрировали. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-10% MeOH в DCM на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.д. 2,15 (с, 3 Н) 6,62 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 6,72 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,46 (д, $J=9$ Гц, 1 Н) 7,78 (д, $J=6$ Гц, 1 Н) 8,05 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 268

Пример 221: 4-{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиперазин-1-карбонитрил

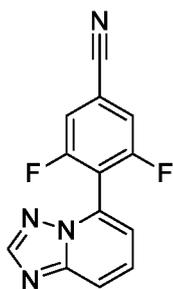


К перемешиваемому раствору 5-(пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 19**, 0,100 г, 0,492 ммоль) в DCM (1 мл) добавили NaHCO_3 (0,083 г, 0,984 ммоль) в воде (0,5 мл). Двухфазную смесь быстро перемешивали и к ней добавили цианистый бромид [3,0М в DCM] (0,197 мл, 0,590 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили водой и дважды экстрагировали DCM. Органические соединения соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,41-3,59 (м, 8 Н) 6,63 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,48 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,59-7,68 (м, 1 Н) 8,48 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 229

Пример 222: 3,5-Дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

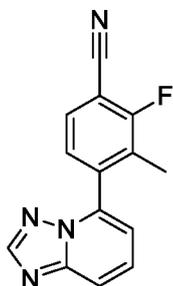


Запаянную ампулу, содержащую 5-(триметилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (**Промежуточный продукт 20**, 0,15 г, 0,532 ммоль), иодид меди (I) (0,005 г, 0,027 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,031 г, 0,027 ммоль) и 4-бром-3,5-дифторбензонитрил (**CAS 123688-59-5**, 0,128 г, 0,585 ммоль), растворенные в NMP (2 мл), облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь обработали (водн.) раствором KF (10 т% масс.) с перемешиванием в течение 1 ч. Смесь разбавили в EtOAc, отфильтровали через фильтрующий агент и промыли водой, затем соляным раствором. Растворитель удалили *in vacuo* и неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 257

Пример 223: 2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

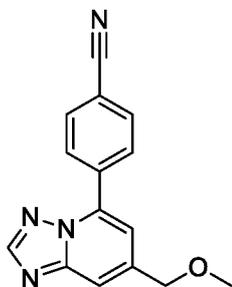


Приготовлено по описанию для 3,5-дифтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила **Пример 222** из 5-(триметилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 20**) и 4-бром-2-фтор-3-метилбензонитрила (**CAS 1114546-30-3**).

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

MS ES⁺: 253

Пример 224: 4-[7-(Метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил

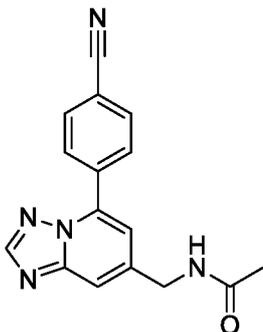


К раствору 4-(7-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (**Пример 39**, 0,107 г, 0,428 ммоль) в сухом THF (2,5 мл) в азоте добавили гидрид натрия, 60% масс. в минеральном масле (0,026 г, 0,641 ммоль). Через 10 мин добавили иодометан (0,040 мл, 0,641 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в азоте в течение 3 дней. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc и отделили. Водную фазу далее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества высушили (фазовый сепаратор) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной способ ацетонитрил/вода) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 265

Пример 225: N-{[5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}ацетамид

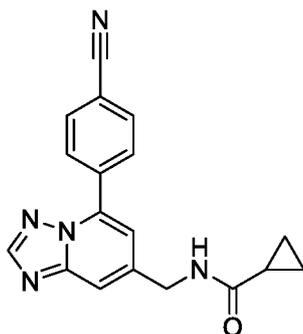


Раствор 4-(7-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (**Промежуточный продукт 21**, 0,040 г, 0,160 ммоль) и ТЕА (0,067 мл, 0,481 ммоль) в DCM (2,0 мл) обработали ацетил хлоридом (0,034 мл, 0,481 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нанесли на картридж Strata, заправленный DCM. В результате элюирования 0,5 М NH₃ в EtOH получили неочищенный продукт, который далее очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной способ ацетонитрил/вода) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 1,95 (с, 3 H) 4,47 (д, J=6 Гц, 2 H) 7,41 (с, 1 H) 7,72 (с, 1 H) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,22 (д, J=9 Гц, 2 H) 8,53 (с, 2 H)

MS ES⁺: 292

Пример 226: N-{[5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}циклопропанкарбоксамид

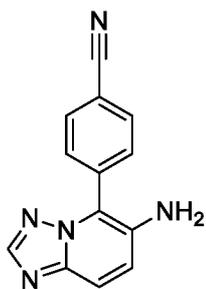


Приготовлено по описанию для N-{[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}ацетамида **Пример 225** из **Промежуточного продукта 21** и циклопропил карбонил хлорида (CAS 4023-34-1).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ м.д. (0,78-0,98 (м, 4 H) 1,66-1,80 (м, 1 H) 4,61 (с, 2 H) 7,34-7,42 (м, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 7,95 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,21 (д, J=9 Гц, 2 H) 8,44 (с, 1 H)

MS ES⁺: 318

Пример 227: 4-{6-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



Этап 1:

Суспензию 6-бром-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридина (CAS 356560-80-0, 0,5 г, 2,52 ммоль), *трет*-бутил карбамата (CAS 4248-19-5, 0,592 г, 5,05 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,185 г, 0,202 ммоль), Cs₂CO₃ (1,645 г, 5,05 ммоль) и Ксантфоса (0,234 г, 0,404 ммоль) в диоксане (8,5 мл) дегазировали и дважды заполняли азотом. Реакцию нагревали до 100°C в течение 40 ч. Реакцию охладили и разделили между EtOAc и водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-70% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием *трет*-бутил [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-6-ил карбамата.

¹H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*₂) δ м.д. 1,57 (s, 9 H) 6,57-6,71 (m, 1 H) 7,34-7,40 (m, 1 H) 7,70-7,78 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,14-9,25 (m, 1 H)

MS ES⁺: 179 (M-^tBu)

Этап 2:

Раствор *трет*-бутил [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-6-ил карбамата (250 мг, 1,067 ммоль) и NBS (190 мг, 1,067 ммоль) в уксусной кислоте (3,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакцию приостановили и повысили основность NaHCO₃ и дважды экстрагировали EtOAc. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 5-бром-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-6-амина.

MS ES⁺: 213

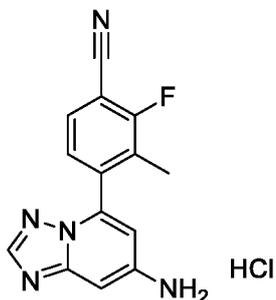
Этап 3:

Суспензию 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амина (0,073 г, 0,343 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 0,055 г, 0,377 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,025 г, 0,034 ммоль) и Na₂CO₃ (0,073 г, 0,685 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Реакцию разбавили EtOAc, промыли водой, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 5,17 (с, 2 H) 7,38 (д, J=10 Гц, 1 H) 7,67 (д, J=10 Гц, 1 H) 7,83 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,01 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,14 (с, 1 H)

MS ES⁺: 236

Пример 228: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорид

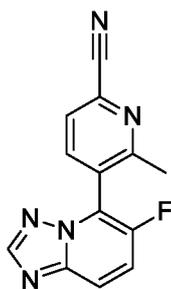


Приготовлено по описанию для **Примера 2209** (4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрила) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) и 4-бром-2-фтор-3-метилбензонитрила (CAS 1114546-30-3) без свободного основания титульного соединения.

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

MS ES⁺: 268

Пример 229: 5-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрил



Этап 1:

Суспензию 6-фтор-5-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (Промежуточный продукт 18, 0,2 г, 0,760 ммоль), (2-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (CAS 899436-71-6, 0,125 г, 0,913 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,056 г, 0,076 ммоль) и Na₂CO₃ (0,161 г, 1,521 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) нагревали до 100°C в течение 0,5 ч. Реакцию разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу собрали, промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 6-фтор-5-(2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.

MS ES⁺: 229

Этап 2:

Раствор 6-фтор-5-(2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,103 г, 0,451 ммоль) и *m*-CPBA (0,117 г, 0,677 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакцию разбавили DCM, промыли бикарбонатом, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием неочищенного 3-(6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-метилпиридин 1-оксида, который непосредственно использовали в следующей реакции.

MS ES⁺: 245

Этап 3:

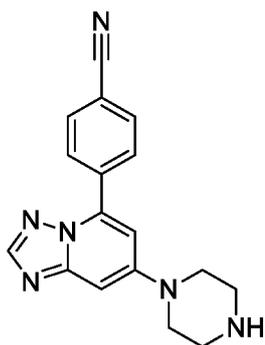
Раствор 3-(6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-метилпиридин 1-оксида (0,055 г, 0,225 ммоль), TMS-CN (0,091 мл, 0,676 ммоль) и TEA (0,063 мл, 0,450 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до 110°C в течение 3 дней. Реакцию охладили до комнатной температуры и разделили между DCM и водой. Водную фазу далее экстрагировали DCM. Органические фазы соединили, высушили

(фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,35 (с, 3 Н) 7,95–8,07 (м, 1 Н) 8,10–8,22 (м, 2 Н) 8,32 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 8,56 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 254

Пример 230: 4-[7-(Пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил



Этап 1:

Смесь 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**, 0,223 г, 0,876 ммоль), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (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) и Cs₂CO₃ (0,571 г, 1,751 ммоль) дегазировали (циклы вакуум/азот) и нагревали в запаянной ампуле при 130°C в течение 4 ч. Реакцию разбавили EtOAc и отфильтровали через Целит. Фильтрат промыли насыщенным бикарбонатом натрия, затем соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (0–100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием *трет*-бутил 4-(5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

MS ES⁺: 405

Этап 2:

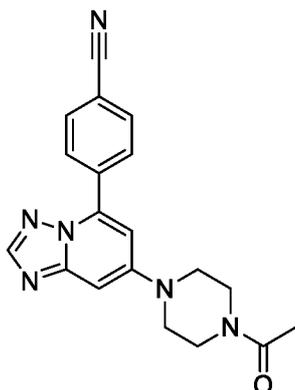
Смесь *трет*-бутил 4-(5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,192 г, 0,475 ммоль), HCl, 4M в диоксане (0,593 мл, 2,374 ммоль) и EtOH 1 мл перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч.

Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавили насыщенным (водн.) NaHCO_3 и дважды экстрагировали DCM. Органические соединения соединили, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очистили SCX-2, поместив и промыв 5% EtOH/DCM и элюируя с использованием раствора 2M NH_3 в MeOH. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 3,15-3,27 (м, 4 Н) 3,56-3,78 (м, 4 Н) 7,16 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,33 (д, $J=3$ Гц, 1 Н) 8,06 (д, $J=8$ Гц, 2 Н) 8,22 (д, $J=9$ Гц, 2 Н) 8,31 (с, 1 Н) 9,31 (шир. с, 1 Н)

MS ES⁺: 305

Пример 231: 4-[7-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил

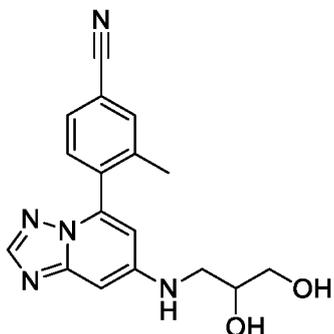


Раствор 4-(7-(пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (Пример 230, 0,095 г, 0,312 ммоль) и TEA (0,087 мл, 0,624 ммоль) в сухом DCM (3,121 мл) в азоте обработали ацетил хлоридом (0,044 мл, 0,624 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию нанесли на картридж Strata и сначала элюировали EtOH, затем 1:1 2M NH_3 в MeOH/EtOH. Оба элюэнта содержали продукт и их объединили, концентрировали и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной способ ацетонитрил/вода) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м.д. 2,09 (с, 3 Н) 3,35-3,50 (м, 4 Н) 3,62-3,74 (м, 4 Н) 6,94 (д, $J=3$ Гц, 1 Н) 7,07 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,92 (д, $J=8$ Гц, 2 Н) 8,11-8,17 (м, 3 Н)

MS ES⁺: 347

Пример 232: 4-{7-[(2,3-Дигидроксипропил)амино]-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил



Этап 1:

В реакционную ампулу, содержащую 4-(7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил (**Промежуточный продукт 24**, 0,100 г, 0,372 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,017 г, 0,019 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,018 г, 0,037 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,243 г, 0,744 ммоль) в диоксане (2 мл), добавили (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин (**CAS 22195-47-7**, 0,146 г, 1,116 ммоль). Реакционную ампулу дегазировали азотом в течение 5 мин и затем нагревали в запаянной трубке при 110°C в атмосфере азота в течение 19 ч. Реакции дали остыть и абсорбировали на фильтрующем агенте. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 4-(7-(((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)амино)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрила.

MS ES⁺: 364

Этап 2:

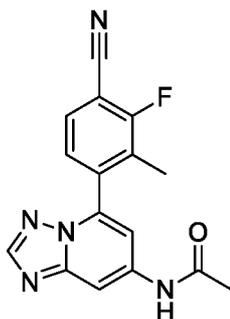
К перемешиваемому раствору 4-(7-(((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)амино)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрила (0,133 г, 0,366 ммоль) в MeOH (3 мл)/воде (0,5 мл) добавили моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,017 г, 0,091 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и нагревали до 100°C в течение 65 ч. Добавили HCl (1,18 S.G., 37%, 0,301 мл, 3,66 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь обработали водн. NaOH (10%, 2 мл) до получения

основности (pH~12). Насыщенный водн. NaHCO₃ (~3 мл) добавляли до pH~9. Растворитель удалили *in vacuo* и полученный остаток переместили в ДМСО (4 мл). Суспензию обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне и затем отфильтровали. Полученный фильтрат очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 324

Пример 233: *N*-[5-(4-Циано-3-фтор-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил]ацетамид

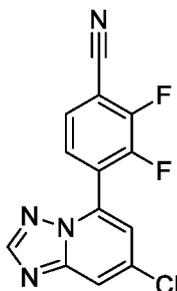


Суспензию 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)-2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорида (**Пример 228**, 96 мг, 0,316 ммоль) в DCM (5 мл) и пиридина (0,5 мл, 6,18 ммоль) охладил в льду. По каплям добавили ацетил хлорид (0,034 мл, 0,474 ммоль). Реакции дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, затем добавили 2N HCl (6 мл). Остаток разделили между EtOAc и водой. Водную часть далее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промыли насыщенным (водн.) раствором бикарбоната натрия, затем соляным раствором, высушили (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток рекристаллизовали из минимального количества EtOH с образованием титульного соединения.

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

MS: ES⁺: 310

Пример 234: 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрил

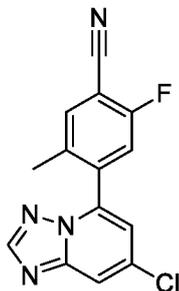


Высушенной в печи колбе дали остыть в N_2 , затем наполнили ее 4-бром-2,3-дифторбензонитрилом (CAS: 126163-58-4, 0,488 г, 2,239 ммоль) и продули азотом. Добавили THF (1 мл) и раствор охладили в смеси лед/соль. Медленно добавляли хлорид изопропилмагния лития (раствор THF) (1,894 мл, 2,462 ммоль). Реакцию перемешивали при -15°C в течение еще 45 мин. Добавили хлорид цинка. Высушенной в печи микроволновой трубке дали остыть в азоте, затем ее наполнили 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридином (Промежуточный продукт 2, 379 мг, 2,015 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (0,065 г, 0,056 ммоль) и еще раз продули азотом. Добавили THF (5 мл). Раствор шприцем переместили в первую колбу, оставив небольшое количество нерастворимого материала. Затем реакцию нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакцию охладили до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия. Органическую фазу промыли соляным раствором, высушили (MgSO_4) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на SiO_2) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 291

Пример 235: 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрил

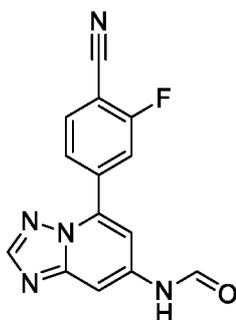


Приготовлено по описанию для **Примера 234** (4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрила) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) и 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрила (**CAS 916792-13-7**).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 2,09 (с, 3 H) 7,50 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,75-7,83 (м, 1 H) 8,00-8,07 (м, 1 H) 8,24 (д, J=2 Гц, 1 H) 8,55 (с, 1 H)

MS ES⁺: 287

Пример 236: N-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]формамид



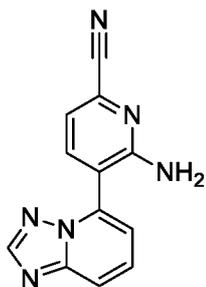
К перемешиваемому уксусному ангидриду (0,324 мл, 3,44 ммоль) добавили по каплям муравьиную кислоту (0,161 мл, 4,19 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в запаянной ампуле в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили во льду и к перемешиваемой смеси добавили 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (**Пример 146**, 0,100 г, 0,395 ммоль) как суспензию в THF (2 мл). Реакционную ампулу запаяли и нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакции дали остыть до комнатной температуры, вылили в насыщенный (водн.) NaHCO₃ и затем отфильтровали. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной

ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,49 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,95-8,25 (м, 4 Н) 8,45-8,55 (м, 2 Н) 10,6-10,9 (шир. м, 1 Н)

MS ES⁺: 282

Пример 237: 6-Амино-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-2-карбонитрил



Этап 1:

В запаянную ампулу, содержащую иодид меди (I) (0,004 г, 0,019 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,022 г, 0,019 ммоль) и 6-хлор-3-иодопиридин-2-амин (CAS 800402-06-6, 0,096 г, 0,377 ммоль) в азоте, добавили раствор 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 4**, 0,150 г, 0,367 ммоль) в NMP (2 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием 3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-6-хлорпиридин-2-амина.

MS ES⁺: 246

Этап 2:

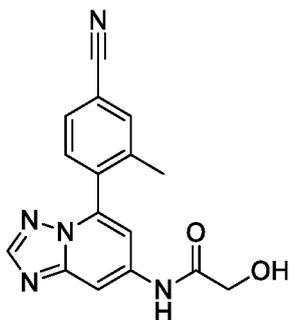
Суспензию/раствор 3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-6-хлорпиридин-2-амина (0,044 г, 0,179 ммоль), дицианоцинк (0,021 г, 0,179 ммоль), цинка (0,001 г, 0,021 ммоль), dppf (0,008 г, 0,014 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,006 мг, 7,16 мкмоль) в DMA (4 мл) облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 мин, затем при 150°C в течение 60 мин. Реакционную смесь отфильтровали через входной фильтр в колонке PTFE (пористость 0,2 мкм) и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием

ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 6,53 (с, 2 Н) 7,21-7,30 (м, 2 Н) 7,70-7,80 (м, 2 Н) 7,89-7,95 (м, 1 Н) 8,46 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 237

Пример 238: *N*-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-гидроксиацетамид

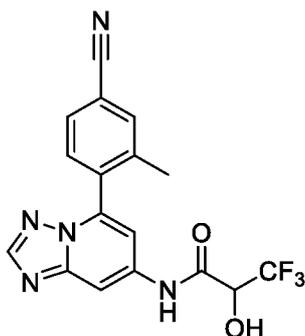


К перемешиваемому раствору 2-хлор-2-оксоэтил ацетата (CAS 13831-31-7, 0,086 мл, 0,802 ммоль) в NMP (2 мл) добавили 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил (Пример 209, 0,100 г, 0,401 ммоль) и пиридин (0,130 мл, 1,605 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* (для удаления излишка пиридина) и поместили на заранее уравновешенный картридж SCX-2. Ее промыли MeOH и элюировали 2M NH₃ в MeOH. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,13 (с, 3 Н), 4,10 (д, J=3 Гц, 2 Н), 5,87 (с, 1 Н), 7,55 (д, J=2 Гц, 1 Н), 7,68 (д, J=8 Гц, 1 Н), 7,86 (д, J=8 Гц, 1 Н), 7,94 (с, 1 Н), 8,32-8,44 (м, 2 Н), 10,35 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 308

Пример 239: *N*-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид

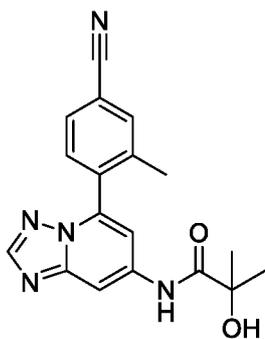


К перемешиваемому раствору 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (CAS 684-07-1, 0,116 г, 0,802 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавили трифостен (0,286 г, 0,963 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в азоте при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавили активированный уголь (0,005 г, 0,401 ммоль) и реакцию перемешивали еще в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выпарили досуха, остаток переместили в NMP (1,5 мл) и пропустили через фильтр PTFE в перемешиваемый раствор 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрила (Пример 209, 0,100 г, 0,401 ммоль), растворенный в NMP (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 60 мин. Добавили MeOH (3 мл) и реакцию концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,13 (с, 3 H), 4,82-4,98 (м, 1 H), 7,58 (д, J=2 Гц, 1 H), 7,69 (д, J=8 Гц, 1 H), 7,74 (д, J=7 Гц, 1 H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 8,34-8,43 (м, 2 H), 10,75 (с, 1 H)

MS ES⁺: 376

Пример 240: N-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид

**Этап 1:**

К перемешиваемому раствору 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетата (CAS 40635-66-3, 0,115 мл, 0,802 ммоль) в NMP (2 мл) добавили 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил (Пример 209, 0,100 г, 0,401 ммоль) и пиридин (0,130 мл, 1,605 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавили еще 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетата (CAS 40635-66-3, 0,115 мл, 0,802 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакцию очистили напрямую колоночной хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 1-((5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетата.

MS ES⁺: 378

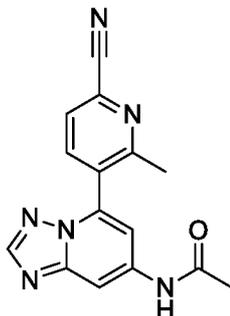
Этап 2:

К перемешиваемому раствору 1-((5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетата (0,092 г, 0,244 ммоль) в THF (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавили гидроксид лития (0,012 г, 0,488 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч. pH реакции довели до ~5 при помощи водного HCl (10%, ~2 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток перевели в ДМСО (2 мл), отфильтровали и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES+: 336

Пример 241: N-[5-(6-Циано-2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

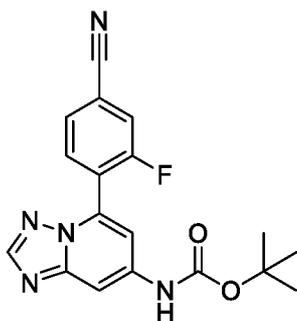


Смесь 5-{7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (**Пример 20**, 2,38 г, 8,82 ммоль), ацетамида (**CAS 30-35-5**, 1,043 г, 17,65 ммоль), Cs₂CO₃ (5,75 г, 17,65 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,323 г, 0,353 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,337 г, 0,706 ммоль) в диоксане (29 мл) дегазировали (циклы вакуум/азот) в запаянных ампулах 2×20 мл и нагревали в песочной ванне при 130°C в течение 4 ч. Добавили Pd₂(dba)₃ (0,300 г) и X-Phos (0,300 г), реакцию дегазировали и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Реакцию отфильтровали через целит и разделили между 2:1 EtOAc/THF и водой. Слои разделили и водную фазу далее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (40-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-5% MeOH в EtOAc на основном силикагеле). Полученный остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 2,16 (с, 3 H), 2,33 (с, 3 H), 7,29 (д, J=2 Гц, 1 H), 8,07-8,13 (м, 1 H), 8,17-8,24 (м, 1 H), 8,26 (д, J=2 Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 10,61 (с, 1 H)

MS ES+: 293

Пример 242: трет-Бутил N-[5-(4-циано-2-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат

**Этап 1:**

Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) и (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) с образованием 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрила.

MS ES⁺: 273

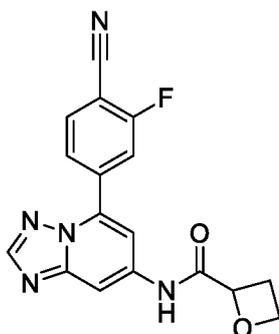
Этап 2:

Приготовлено по описанию для *трет*-бутил *N*-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамата (**Промежуточный продукт 11**) из 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрила с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 354

Пример 243: *N*-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]оксетан-2-карбоксамид



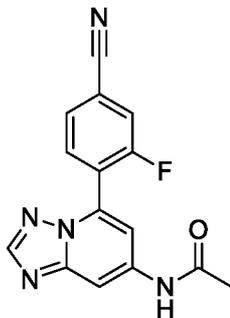
Раствор 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (**Пример 146**, 0,100 г, 0,395 ммоль), TEA (0,110

мл, 0,790 ммоль), НАТУ (0,180 г, 0,474 ммоль) и оксетан-2-карбоновой кислоты (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавили еще оксетан-2-карбоновой кислоты (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) и НАТУ (0,075 г, 0,197 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 ч. Добавили еще оксетан-3-карбоновой кислоты (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) и НАТУ (0,075 г, 0,197 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 ч. Реакционную смесь погасили (водным) насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали в DCM. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 2,61-2,75 (м, 1 H), 2,98-3,11 (м, 1 H), 4,62-4,76 (м, 2 H), 5,13-5,25 (м, 1 H), 7,92 (д, $J=2$ Гц, 1 H), 8,01-8,09 (м, 1 H), 8,15-8,27 (м, 2 H), 8,44 (д, $J=2$ Гц, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 10,54 (с, 1 H)

MS ES⁺: 338

Пример 244: N-[5-(4-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

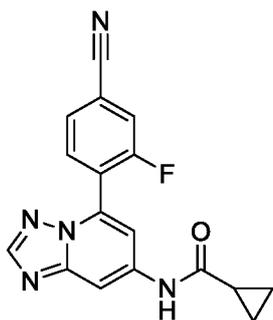


Приготовлено по описанию для **Примера 242** из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**), (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) и ацетамида (CAS 30-35-5) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 2,15 (с, 3 H), 7,39 (с, 1 H), 7,91-8,05 (м, 2 H), 8,14 (д, $J=10$ Гц, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 10,61 (шир. с, 1 H)

MS ES⁺: 296

Пример 245: *N*-[5-(4-циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид

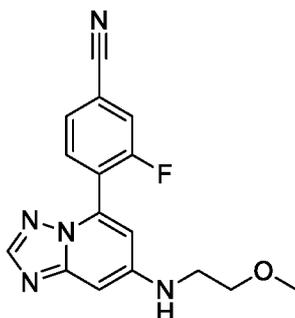


Приготовлено по описанию для **Примера 242** из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**), (4-циано-2-фторфенил) бороновой кислоты (**CAS 1150114-77-4**) и циклопропанкарбоксамид (**CAS 6228-73-5**) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,85-0,96 (м, 4 Н), 1,80-1,89 (м, 1 Н), 7,45 (д, $J=2$ Гц, 1 Н), 7,92-7,97 (м, 1 Н), 7,98-8,05 (м, 1 Н), 8,14 (д, $J=10$ Гц, 1 Н), 8,23 (д, $J=2$ Гц, 1 Н), 8,38 (с, 1 Н), 10,88 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 322

Пример 246: 3-фтор-4-{7-[2-метоксиэтил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



Этап 1:

Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (**Промежуточный продукт 8**) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) и (4-циано-2-фторфенил) бороновой кислоты (**CAS 1150114-77-4**) с образованием 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрила.

MS ES⁺: 273

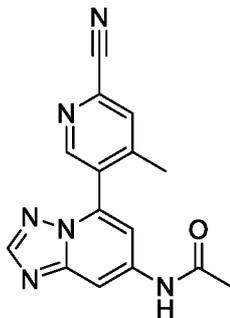
Этап 2:

Суспензию 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-фторбензонитрила (0,15 г, 0,550 ммоль), 2-метоксиэтанамина (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) и дициклогексил(4'-этил-2',6'-диизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,005 г, 0,011 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и дважды заполняли N₂. Реакцию запаляли и нагревали до появления конденсации в течение 5 дней. Реакцию разбавили EtOAc, промыли водой и потом соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). Остаток далее очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES+: 312

Пример 247: N-[5-(6-Циано-4-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид



Этап 1:

Суспензию 5-бром-4-метилпиридин-2-карбонитрила (CAS 886364-86-9, 5,0 г, 25,4 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,928 г, 1,269 ммоль), бис(пинаколато)дибора (9,02 г, 35,5 ммоль) и ацетата калия (4,98 г, 50,8 ммоль) в сухом ДМСО (34 мл) дегазировали (циклы вакуум/азот) и нагревали азотом при 90°C в течение 6 ч. Реакцию разделили между EtOAc и соляным раствором и отделили. Водную часть далее экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества промыли соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор)

и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (0-30% EtOAc в гептане на SiO₂) с образованием 4-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила.

MS ES⁺: 245

Этап 2:

Смесь 4-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (0,575 г, 2,356 ммоль), 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (**Промежуточный продукт 2**) (0,403 г, 2,141 ммоль), карбоната натрия (0,295 г, 2,78 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,078 г, 0,107 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл) нагревали с обратным холодильником в азоте в течение 4 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo*, разбавили раствором NaHCO₃, экстрагировали DCM, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (50-80% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-4-метилпиридин-2-карбонитрила.

MS ES⁺: 270

Этап 3:

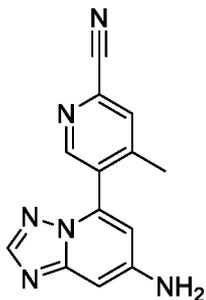
В запаянной ампуле дегазировали (циклы вакуум/азот) смесь 5-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-4-метилпиколинитрила (0,34 г, 1,261 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,060 г, 0,126 ммоль), Cs₂CO₃ (0,822 г, 2,52 ммоль), ацетамида (**CAS 30-35-5**, 0,149 г, 2,52 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,058 г, 0,063 ммоль) в диоксане (4 мл) и нагревали в песочной ванне при 130°C в течение 4 ч. Добавили еще Pd₂(dba)₃ (0,050 г), X-Phos (0,050 мг) и ацетамида (**CAS 30-35-5**, 0,100 г, 1,69 ммоль) и реакцию нагревали при 130°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали, разбавили насыщенным NaHCO₃, экстрагировали DCM, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворили в горячем DMSO (9 мл) и осадили водой. Фильтрат концентрировали для удаления воды и очистили обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 293

Пример 248: 5-{7-Амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил}-4-метилпиридин-2-карбонитрил



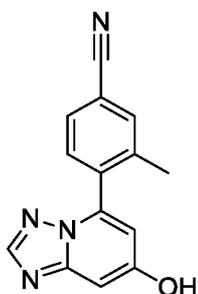
Смесь

N-(5-(6-циано-4-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-7-ил) ацетамида (Пример 247) (0,050 г, 0,171 ммоль), 2M HCl (0,257 мл, 0,513 ммоль) и этанола (0,342 мл) облучали при 80°C в течение 80 мин. Основность реакции повысили насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали DCM, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,19 (с, 3 Н) 6,31 (с, 3 Н) 6,62 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 6,65 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,06 (с, 1 Н) 8,17 (с, 1 Н) 8,77 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 251

Пример 249: 4-{7-Гидрокси-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил



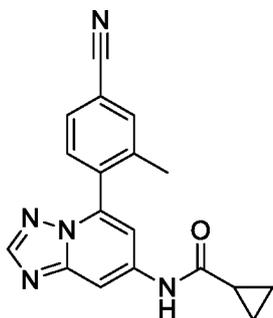
К раствору KOH (0,034 г, 0,614 ммоль) в воде (0,500 мл) и 1,4-диоксане (0,5 мл) добавили 4-{7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-

а) пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил (**Промежуточный продукт 24**) (0,15 г, 0,558 ммоль), ди-*трет*-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,021 г, 0,045 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,020 г, 0,022 ммоль). Ампулу продули азотом, запаляли и облучили в микроволновом реакторе при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавили ДМСО (3 мл) и нейтрализовали (рН~6) муравьиной кислотой (0,25 мл). Раствор отфильтровали и концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 251

Пример 250: N-[5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид



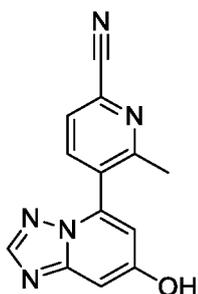
Раствор/суспензию 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрила (**Промежуточный продукт 24**) (0,2 г, 0,744 ммоль), циклопропанкарбоксамид (CAS 6228-73-5, 0,317 г, 3,72 ммоль), карбоната цезия (0,485 г, 1,489 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,034 г, 0,037 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,035 г, 0,074 ммоль) в диоксане (4 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакцию перестали нагревать и дали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили ДМСО (3 мл), отфильтровали через целит и фильтрационный осадок промыли EtOH (10 мл). Раствор концентрировали *in vacuo* и очистили обращенно-фазовой

препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,80-0,95 (м, 4 Н) 1,75-1,88 (м, 1 Н) 2,11 (с, 3 Н), 7,25 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,68 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,87 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,94 (с, 1 Н) 8,22 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,35 (с, 1 Н) 10,84 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 318

Пример 251: 5-{7-Гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрил

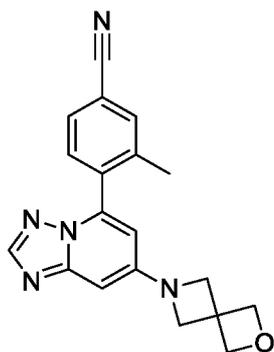


Смесь 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (**Пример 20**) (0,097 г, 0,360 ммоль), КОН (0,022 г, 0,396 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,013 г, 0,014 ммоль) и ди-*трет*-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,014 г, 0,029 ммоль) в диоксане (0,9 мл) и воде (0,3 мл) дегазировали (циклы вакуум/азот) и нагревали в запаянной трубке при 130°C в течение 2 ч. Реакцию разбавили EtOAc, промыли водой, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,31 (с, 3 Н) 6,88 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,04 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,04-8,12 (м, 1 Н) 8,13-8,20 (м, 1 Н) 8,26 (с, 1 Н) 11,22 (шир. с, 1 Н)

MS ES⁺: 252

Пример 252: 3-Метил-4-(7-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил

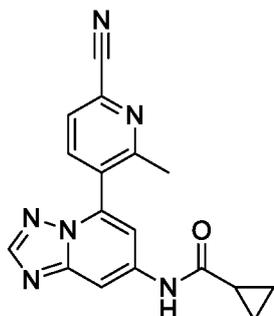


Реакционную ампулу с 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрилом (**Промежуточный продукт 24**) (0,150 г, 0,558 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан гемioxалатом (CAS 174-78-7, 0,121 г, 0,419 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,026 г, 0,028 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином (0,027 г, 0,056 ммоль) и карбонатом цезия (0,546 г, 1,675 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин и затем нагревали в запаянной трубке при 120°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакцию охладили до комнатной температуры, отфильтровали через целит и фильтрационный осадок промыли MeOH и ДМСО. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для удаления MeOH и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 332

Пример 253: N-[5-(6-Циано-2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид



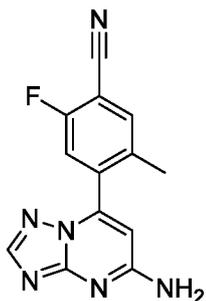
Суспензию 5-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (**Пример 212**) (0,22 г, 0,879 ммоль) в

DCM (9 мл) обработали хлоридом циклопропанкарбонила (CAS 4023-34-1, 0,160 мл, 1,758 ммоль) и TEA (0,368 мл, 2,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в азоте в течение 3 ч. Реакцию концентрировали, разбавили EtOAc, промыли последовательно раствором бикарбоната натрия, 0,2 М HCl и водой, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией (40-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0,85-0,95 (м, 4 Н) 1,78-1,90 (м, 1 Н) 2,33 (с, 3 Н) 7,34 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,11 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 8,17-8,27 (м, 2 Н) 8,38 (с, 1 Н) 10,87 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 319

Пример 254: 4-{5-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрил



Этап 1:

Раствор 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрила (CAS 916792-13-7) (0,500 г, 2,336 ммоль) в THF (1,3 мл) в атмосфере N₂ охладили до -15°C. По каплям добавляли хлорид изопропилмагния лития (1,3 М в THF) (1,874 мл, 2,437 ммоль), удерживая температуру ниже -10°C. Реакцию перемешивали при около -15°C в течение 30 мин. По каплям добавили еще хлорида изопропилмагния лития (1,3 М в THF) (0,170 мл, 1,168 ммоль), при этом удерживая температуру ниже -10°C, и реакцию перемешивали при -15°C еще в течение 30 мин. Раствор 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (CAS 78706-26-0, 0,397 г, 2,102 ммоль) в THF (6,50 мл) добавляли в течение 2 мин и дали реакции нагреться до комнатной температуры в течение 3 дней. Реакцию приостановили 2М HCl и разделили между EtOAc и водой. Органическое вещество собрали, промыли соляным раствором,

высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием 4-{5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрила.

MS ES⁺: 288

Этап 2:

Раствор 4-{5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрила (0,130 г, 0,452 ммоль), 4-метоксибензиламина (CAS 2393-23-9, 0,118 мл, 0,904 ммоль) и TEA (0,126 мл, 0,904 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 2-фтор-4-(5-{[(4-метоксифенил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-5-метилбензонитрила.

MS ES⁺: 389

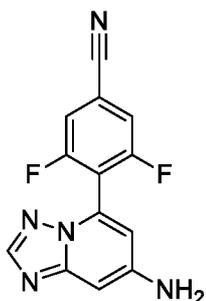
Этап 3:

Раствор 2-фтор-4-(5-{[(4-метоксифенил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-5-метилбензонитрила (0,160 г, 0,412 ммоль) и TFA (0,317 мл, 4,12 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакцию нагревали до 45°C в течение 2 дней. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 269

Пример 255: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-3,5-дифторбензонитрил

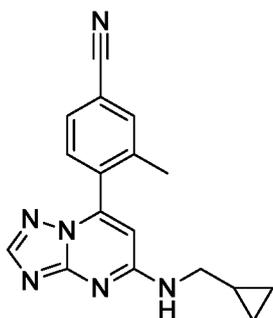


Запаянную ампулу, содержащую трет-бутил (5-(трибутилстаннил) - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил) карбамат (Промежуточный продукт 25, 0,3 г, 0,573 ммоль), иодид меди (I) (0,005 г, 0,029 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин) палладий (0) (0,033 г, 0,029 ммоль) и 4-бром-3,5-дифторбензонитрил (CAS 123688-59-5, 0,137 г, 0,631 ммоль), растворенные в NMP (4 мл), облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 80 мин. Реакционную смесь обработали (водн.) раствором KF (10% масс., 2 мл) с перемешиванием в течение 1 ч. Смесь разбавили в EtOAc, отфильтровали через целит и промыли водой, затем соляным раствором. Органическую фазу концентрировали *in vacuo* и перевели в хлорид водорода [раствор 4,0 М в 1,4-Диоксане] (4 мл, 16,00 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 6,35 (с, 2 Н), 6,68 (д, J=2 Гц, 1 Н), 6,79 (д, J=2 Гц, 1 Н), 8,01-8,12 (м, 3 Н)

MS ES⁺: 272

Пример 256: 4-{5-[(Циклопропилметил) амино] - [1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-7-ил} -3-метилбензонитрил



Этап 1:

Суспензию 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (CAS 78706-26-0) (1 г, 5,29 ммоль), (4-циано-2-метилфенил) бороновой кислоты (CAS 313546-18-8, 0,852 г, 5,29 ммоль), Na₂CO₃ (0,589 г, 5,56 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Аддукта (0,432 г, 0,529 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) продули N₂ и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакцию вылили в EtOAc и промыли водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием неочищенного 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила, который непосредственно использовали на следующем этапе.

MS ES⁺: 270,2

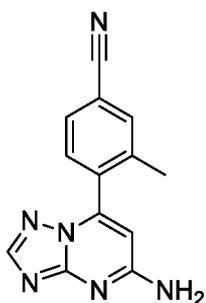
Этап 2:

Раствор 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила (0,7 г, 2,60 ммоль), TEA (0,724 мл, 5,19 ммоль) и циклопропилметанамина (CAS 2516-47-4, 0,450 мл, 5,19 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo*, и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). Полученный остаток растерли с EtOAc, отфильтровали и высушили с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃CN) δ м.д. 0,25-0,38 (м, 2 H), 0,47-0,65 (м, 2 H), 1,15 (шир. с, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 3,27-3,43 (м, 2 H), 6,31 (с, 1 H), 6,41 (шир. с, 1 H), 7,57 (д, J=8 Гц, 1 H), 7,67-7,79 (м, 2 H), 7,97 (с, 1 H)

MS ES⁺: 305

Пример 257: 4-{5-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилбензонитрил



Этап 1:

Суспензию 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (CAS 78706-26-0, 1 г, 5,29 ммоль), (4-циано-2-метилфенил) бороновой кислоты (CAS 313546-18-8, 0,852 г, 5,29 ммоль), Na₂CO₃ (0,589 г, 5,56 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Аддукта (0,432 г, 0,529 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) продули N₂ и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакцию вылили в EtOAc и промыли водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием неочищенного 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила, который непосредственно использовали на следующем этапе.

MS ES⁺: 270,2

Этап 2:

Раствор 4-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила (0,7 г, 2,60 ммоль), TEA (0,724 мл, 5,19 ммоль) и циклопропилметанамина (CAS 2516-47-4, 0,450 мл, 5,19 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием 4-(5-{[(4-метоксифенил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила.

MS ES⁺: 371

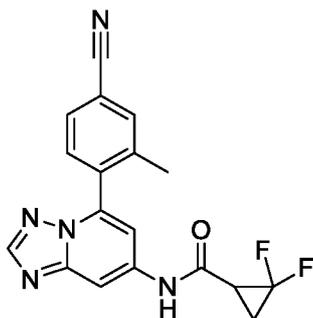
Этап 3:

Раствор 4-(5-{[(4-метоксифенил)метил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбензонитрила (0,8 г, 2,160 ммоль) в TFA (2 мл, 26,0 ммоль) нагревали до 60°C в течение 24 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растерли с DCM, отфильтровали и высушили. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ м.д. 2,27 (с, 3 Н), 6,47 (с, 1 Н), 7,63 (д, $J=8$ Гц, 1 Н), 7,75 (д, $J=8$ Гц, 1 Н), 7,81 (с, 1 Н), 8,08 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 251

Пример 258: *N*-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид

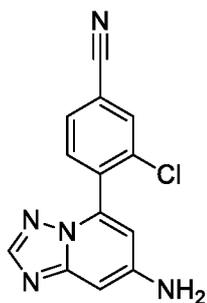


Раствор 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (CAS 107873-03-0, 0,256 г, 2,100 ммоль), 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил гидрохлорида (хлористоводородной соли **Примера 209**, 0,500 г, 1,750 ммоль) и TEA (0,976 мл, 7,00 ммоль) в NMP (4 мл) обработали ангидридом *N*-пропилфосфоновой кислоты, циклическим тримером (50% масс. в EtOAc) (2,32 мл, 3,94 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавили EtOAc, промыли водой и потом соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). Полученный остаток далее очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,02-2,15 (м, 5 Н) 2,82-2,96 (м, 1 Н) 7,22 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 7,69 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,87 (д, $J=8$ Гц, 1 Н) 7,95 (с, 1 Н) 8,22 (д, $J=2$ Гц, 1 Н) 8,38 (с, 1 Н) 11,06 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 354

Пример 259: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-хлорбензонитрил



Этап 1:

Суспензию *трет*-бутил {5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}карбамата (**Промежуточный продукт 25**, 1 г, 3,72 ммоль), (2-хлор-4-цианофенил)бороновой кислоты (**CAS 677743-50-9**, 0,945 г, 5,21 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,215 г, 0,186 ммоль) и насыщенного карбоната натрия (3,91 мл, 7,82 ммоль) в DME (12 мл) продули N₂ и нагревали до 120°C в течение 1 ч. Реакцию разделили между EtOAc и водой. Органическое вещество собрали, промыли водой и потом соляным раствором, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-100% ацетонитрилом в воде с 0,05% NH₄OH на C18) с образованием *трет*-бутил *N*-[5-(2-хлор-4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамата.

MS ES⁺: 370

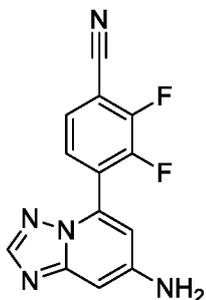
Этап 2:

Раствор *трет*-бутил (5-(2-хлор-4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (432 мг, 1,168 ммоль) и HCl (4M в диоксане) (2,92 мл, 11,68 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 50°C в течение 3 дней. Реакцию охладили до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 6,27 (с, 2 Н), 6,55-6,67 (м, 2 Н), 7,84 (д, $J=8$ Гц, 1 Н), 7,99-8,06 (м, 2 Н), 8,29 (д, $J=1$ Гц, 1 Н)

MS ES⁺: 270

Пример 260: 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрил

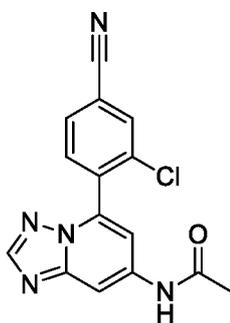


Приготовлено по описанию для 4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3,5-дифторбензонитрила (Пример 255) из трет-бутил (5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил) карбамата (Промежуточный продукт 25) и 4-бром-2,3-дифторбензонитрил (CAS 126163-58-4) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 6,34 (с, 2 Н), 6,66 (д, $J=2$ Гц, 1 Н), 6,75 (д, $J=2$ Гц, 1 Н), 7,72-7,82 (м, 1 Н), 7,92-8,01 (м, 1 Н), 8,08 (с, 1 Н)

MS ES⁺: 272

Пример 261: N-[5-(2-Хлор-4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид



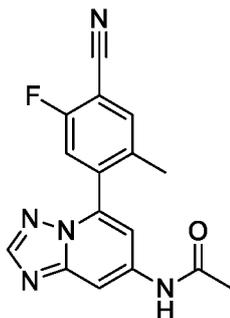
Раствор 4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-хлорбензонитрила (Пример 259, 0,063 г, 0,234 ммоль) и ТЕА (0,065 мл, 0,467 ммоль) в DMF (1 мл) обработали AcCl (0,033 мл, 0,467 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили еще ТЕА (0,065 мл, 0,467 ммоль) и AcCl (0,033 мл,

0,467 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Добавили еще TEA (0,185 мл) и $AsCl$ (0,100 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакцию разбавили EtOAc и три раза промыли водой. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,16 (с, 3 H), 7,30 (д, $J=2$ Гц, 1 H), 7,91 (д, $J=8$ Гц, 1 H), 8,04-8,11 (м, 1 H), 8,25 (д, $J=2$ Гц, 1 H), 8,31-8,39 (м, 2 H), 10,60 (с, 1 H)

MS $ES^+=312$

Пример 262: *N*-[5-(4-Циано-5-фтор-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид



4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрил (Пример 220, 0,333 г, 1,246 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) и пиридине (0,5 мл, 6,18 ммоль), затем охладили во льду. Добавили $AsCl$ (0,15 мл, 2,110 ммоль) и колбу подвергли действию ультразвука в попытке удалить материал со стенок колбы. Колбу вернули в ледяную ванну и перемешивали в течение 1 ч. Смесь удалили из ледяной ванны и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию разбавили EtOAc, водой и насыщенным раствором бикарбоната. Водную часть далее экстрагировали еще EtOAc. Органические вещества объединили, промыли соляным раствором, высушили ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-10% MeOH в DCM на SiO_2). Полученный остаток рекристаллизовали из EtOH с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,08 (с, 3 Н), 2,16 (с, 3 Н), 7,24 (д, J=2 Гц, 1 Н), 7,77 (д, J=10 Гц, 1 Н), 8,03 (д, J=7 Гц, 1 Н), 8,24 (д, J=2 Гц, 1 Н), 8,37 (с, 1 Н), 10,59 (с, 1 Н)
MS ES⁺: 310

3. Биологическая эффективность соединений изобретения

Ферментный анализ PHD1

Значения IC₅₀ для энзима PHD1 (остатки 1-407) были определены путем смешивания возрастающих количеств соединения изобретения с постоянным количеством энзима (окончательная концентрация 20 нМ) и пептидного субстрата (Asp-Leu-Asp-Leu-Glu-Ala-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Ala-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, окончательная концентрация 1мкМ) и 2-оксоглутарата (окончательная концентрация 0,5 мкМ) в аналитическом буфере, включающем 30 мМ 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты pH 6,0, 2 мМ аскорбата натрия, 100 мкМ дитиотреитола, 2 мг/мл альбумина бычьей сыворотки, 60 мкг/мл энзима каталаза и 1мкМ сульфата железа (II) (FeSO₄). Реакцию проводили путем предварительной инкубации энзима PHD1 в присутствии соединения изобретения в течение 60 минут при комнатной температуре. Активность свободного энзима измерили путем добавления пептида, 2-оксоглутарата и аскорбата натрия (окончательные концентрации см. выше). Анализ был приостановлен путем добавления 30 об. % трихлоруксусной кислоты (окончательная концентрация 5%). Количество выделенного продукта измеряли при помощи СВЭЖХ-МС (Agilent 1290 с масс-спектрометром ABSciex 4000qTrap). Данные анализировали при помощи классического изотермического уравнения для определения IC₅₀. Значения IC₅₀ для соединений Примеров приведены в Таблице 1.

Результаты

Таблица 1

№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	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

№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)
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

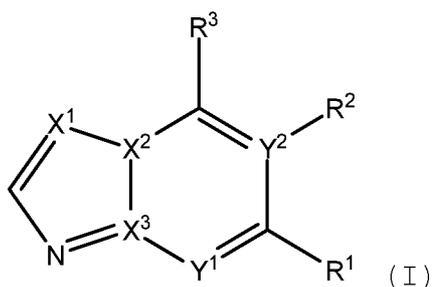
№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)
115	13	116	29	117	5
118	54	119	49	120	52
121	8	122	70	123	151
124	49	125	208	126	53
127	47	128	215	129	299
130	139	131	168	132	480
133	2300	134	229	135	240
136	3223	137	145	138	170
139	77	140	151	141	115
142	72	143	437	144	145
145	66	146	27	147	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

№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)	№ Прим.	IC ₅₀ (нМ)
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				

Данная заявка основана на заявке на патент № GB1504565.1, поданной в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой C; Y^1 представляет собой CH;

R^1 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гидроксиполкил, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_pNR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$ или от 4- до 9-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилкарбонила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_1-C_6 алкоксикарбонила, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ и $C(O)NR^7R^8$);

m - это 0 или 1;

p - это 0 или 1;

R^4 представляет собой водород, C_1-C_6 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, NR^9R^{10} , оксетанила, оксоланила и оксанила), C_3-C_6 циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, циано и C_1-C_6 алкила), C_6-C_{10} арил или от 4- до 7-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом);

каждый R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{10} арила, от 5- до 10-членного гетероарила и от 4- до 7-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного

заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкоксикарбонила и фенила), C_1-C_6 алкилкарбонил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6C_{10} арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 4- до 7-членный гетероциклил, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной группы необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, и C_1-C_6 алкилкарбонила,

или R^5 и R^6 могут совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, незамещенное или замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^7 и R^8 могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^9 и R^{10} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

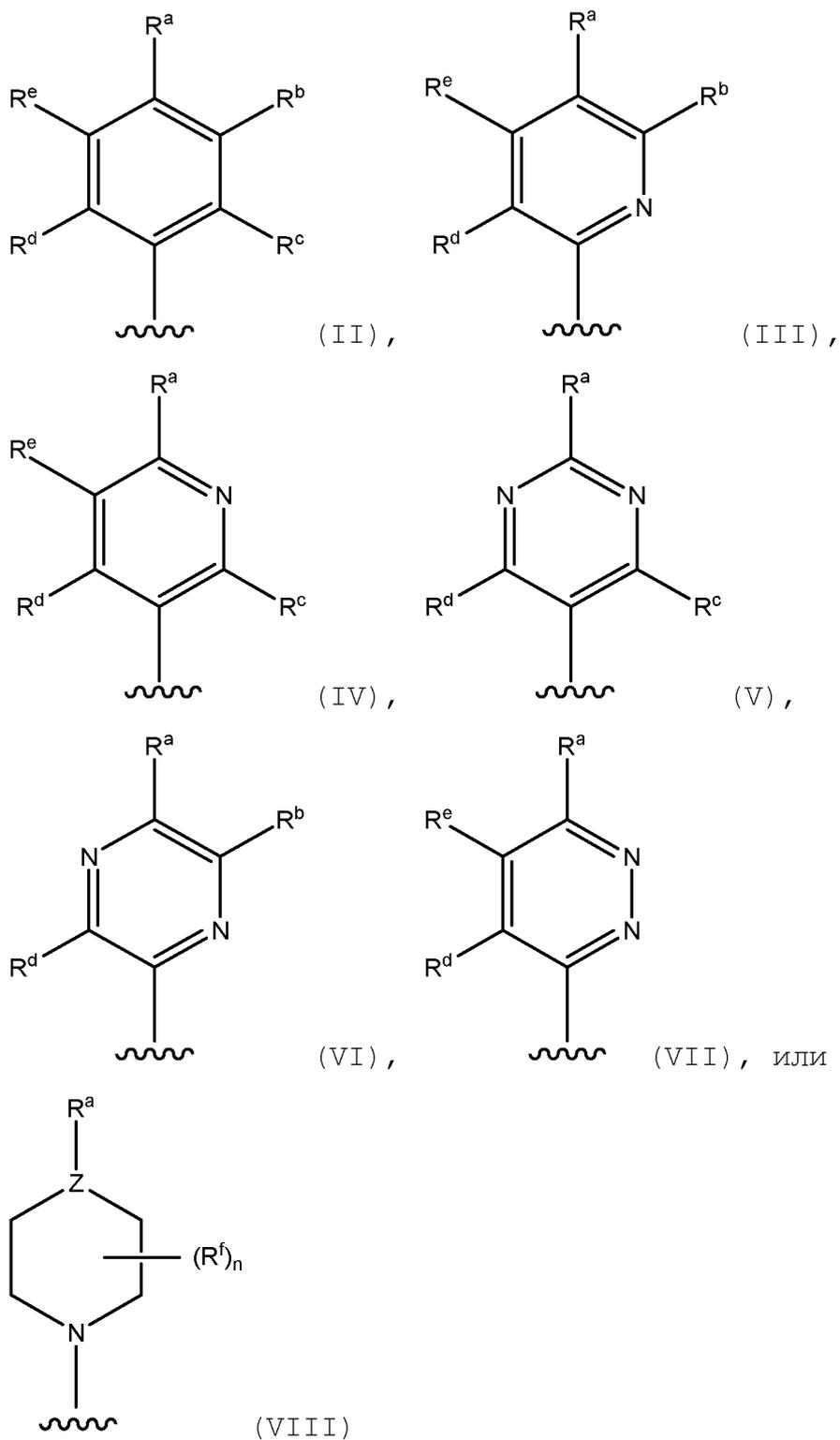
каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу;

Y^2 представляют собой C или N;

если Y^2 представляет собой C, R^2 представляет собой атом водорода или галогена или C_1-C_3 алкильную группу или аминогруппу;

если Y^2 представляет собой N, R^2 отсутствует;

R^3 представляет собой группу формул с (II) по (VIII)



где в формулах с (II) по (VIII) n - это 0 или целое число от 1 до 4, Z представляет собой CH или N , R^a представляет собой галоген, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, и каждый R^f независимо

представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$; и

каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^{13} и R^{14} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1-C_6 алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^1 представляет собой

- (i) водород,
- (ii) хлор,
- (iii) метил,
- (iv) циклопропил,
- (v) метоксиметил,
- (vi) гидроксиметил,
- (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) $-NHCO_2R^4$,
- (xv) $-C(O)NR^5R^6$,
- (xvi) $-(CH_2)_mNR^5R^6$,
- (xvii) $-SO_2NR^5R^6$, или

(xviii) от 4- до 9-членный гетероциклический, включающий один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, который либо не замещен, либо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C_1-C_4 алкила, C_1-C_2 алкилкарбонила, C_1-C_2 алкокси, циклопропила, C_1-C_4 алкоксикарбонила, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ и $C(O)NR^7R^8$.

3. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ или $-(CH_2)_mNR^5R^6$ и m равно 0.

4. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^4 представляет собой водород, C_1 - C_3 алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, трифторметила, C_1 - C_2 алкокси, циклопропила, фенила, NR^9R^{10} , оксетанила, оксоланила и оксанила), C_3 - C_4 циклоалкил (незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, циано и C_1 - C_2 алкила), фенил или от 4- до 6-членный гетероциклил (незамещенный или замещенный одной или двумя C_1 - C_6 алкильными группами).

5. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что каждый R^5 и R^6 независимо представляет собой

(i) водород,

(ii) от C_1 до C_5 алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, метокси, циклопропила, $NR^{11}R^{12}$, фенила, от 5- до 6-членного гетероарила и от 4- до 6-членного гетероциклила, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклильного заместителей необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, оксо, метила, метокси, C_1 - C_4 алкоксикарбонила и фенила),

(iii) метилкарбонил,

(iv) циклопропил,

(v) фенил,

(vi) от 5- до 6-членный гетероарил, или

(vii) от 4- до 6-членный гетероциклил,

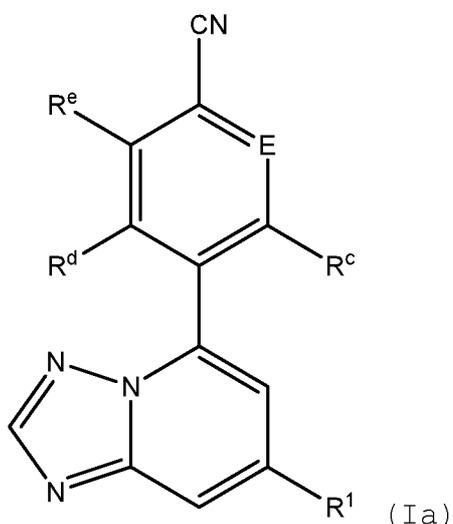
причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (группы (v), (vi) и (vii) выше) необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из метила, метокси и C_1 - C_2 алкилкарбонила.

6. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^3 представляет собой группу формулы (II) или группу формулы (IV).

7. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^a представляет собой циано.

8. Соединение по пункту 1 формулы изобретения, отличающееся тем, что R^3 представляет собой группу формулы (II), в которой R^a представляет собой циано, R^c представляет собой метил, и каждый из R^b , R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор или метил.

9. Соединение по п. 1 формулы изобретения формулы (Ia),



где R^1 представляет собой $NHC(O)R^4$ или NR^5R^6 ;

E - это атом азота или CR^b ;

каждый R^b и R^e независимо представляет собой атом водорода или фтора;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой атом водорода, фтора или хлора или метильную группу;

R^4 представляет собой C_1-C_3 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу; и

каждый R^5 и R^6 представляет собой атом водорода.

10. Соединение формулы (I), как указано в п. 1 формулы изобретения, являющееся следующим:

5-(2,4-дихлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

5-(4-хлорфенил)-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин;

4-{[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-{7-метил-[1,2,4] триазоло [1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

- 2-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 2, 6-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 3-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 5- (4-хлор-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
 2-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2- (трифторметил) бензонитрил;
- 5- (4-хлор-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
 2-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;
- 5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;
- 4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;
 2-фтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-с] пиримидин-5-ил } бензонитрил;
 4- { 6-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
 2-фтор-4- { 6-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 5- { 7-хлор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } - 6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиримидин-2-карбонитрил;
- 5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиразин-2-карбонитрил;
- 2, 3-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 3-фтор-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;
- 4-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;
- 3, 5-диметил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридазин-3-карбонитрил;

6-метил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-2-карбонитрил;

2-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-хлор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-метокси-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

5-метил-6- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиридин-3-карбонитрил;

3-этил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-фтор-5-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-амино-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

3-бром-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

1- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиперидин-4-карбонитрил;

4- [7- (гидроксиметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

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

5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоновая кислота;

4- { 7-циклопропил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

4- [7- (пирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -N- (2-метоксиэтил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

4- { 7- [(2S) -2-метилпирролидин-1-карбонил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;

4- [7- (3-метилпирролидин-1-карбонил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -N- (3-метоксифенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (3-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;

N- [2- (4-хлорфенил) этил] -5- (4-цианофенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (3-метоксифенил) этил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
N- (3-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-7-карбоксамид;
N- (4-хлорфенил) -5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- (6-метилпиридазин-3-ил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- (2-метилпиримидин-5-ил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
N- [(3-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
N- [(4-хлорфенил) метил] -5- (4-цианофенил) -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [(3-метоксифенил) метил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
 карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*-метил- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
 карбоксамид;
N-бутил-5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-
 карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил) метил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) метил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
трет-бутил 3- ({ [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-7-ил] формамид } метил) азетидин-1-карбоксилат;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (морфолин-4-ил) этил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-карбоксамид;
 5- (4-цианофенил) -*N*- (пропан-2-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (циклопропилметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (оксетан-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (оксетан-3-илметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (1-метилазетидин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;

5- (4-цианофенил) -*N*- (2-гидроксиэтил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-карбоксамид;

4- {7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(циклопропилметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(2-метоксиэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- [7- (этиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- {7- [(оксан-4-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксолан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(2, 2-дифторэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3, 3, 3-трифторпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [3- (морфолин-4-ил) пропил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [(2-гидрокси-2-метилпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(3-метоксипропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- {7- [(оксолан-2-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4- (7- { [2- (диметиламино) этил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (бензиламино) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- (7- { [(2-фторфенил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(3-фторфенил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(4-фторфенил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- [7- (циклопропилметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4- [7- (бензилокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

трет-бутил N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] бензамид;

трет-бутил N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-фтор-4- {7- [(оксетан-3-илметил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- {7- [(3, 3, 3-трифторпропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-метилоксетан-3-ил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

2-фтор-4- (7- { [(3-фенилоксетан-3-ил) метил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- {7- [2- (диметиламино) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

2-фтор-4- {7- [2- (пирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(оксолан-2-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-{7-[2-(2-оксопирролидин-1-ил) этокси] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(оксолан-3-илметокси) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(2-оксопирролидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(2-оксо-1, 3-оксазолидин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -N-метилацетамид;

2-фтор-4-[7-(морфолин-4-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

2-фтор-4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

4-[7-(3-метоксиазетидин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-(7-{2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N-[5-(4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

трет-бутил 4-[5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил 6-[5-(4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2, 6-диазаспиро [3.3] гептан-2-карбоксилат;

метил N-[5-(4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

4-{7-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фторбензонитрил;

4-{6-фтор-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропансульфонамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] бензолсульфонамид;

3- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -1-фенилмочевина;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-метоксипропанамида;

N- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-фенилацетамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метоксиацетамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклобутанкарбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (оксан-4-ил) ацетамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метилциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (пиперидин-1-ил) ацетамида;

(2*S*) -*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

(2*R*) -*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (диметиламино) ацетамида;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксолан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -1-метилциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -4-метилоксан-4-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-метилоксетан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] оксетан-3-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2, 2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-циклопропилацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2-метокси-2-метилпропанамида;

1-циано-*N*- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3-фторциклобутан-1-карбоксамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -2- (оксетан-3-ил) ацетамид;

N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

N- [5- (4-циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамида;

4- [7- (бензилсульфанил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил] бензонитрил;

5- (4-цианофенил) -*N*- (циклопропилметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (диметиламино) этил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

5- (4-цианофенил) -*N*- [2- (диметиламино) этил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-сульфонамида;

2- (азетидин-1-ил) -*N*- [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-7-ил] ацетамид;

4- {7-амино-6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил} бензонитрил;

5- (4-этинилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин;

4- (7- { [(пропан-2-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4- (7- { [(2, 2, 2-трифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-*a*] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-(7-{ [(оксетан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-(7-{ [(оксетан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-(7-{ [(2, 2-дифторэтил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-[7-({ [(3-хлорфенил) метил] амино} метил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-(7-{ [(циклопропилметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-[7-({ [(3-метоксифенил) метил] амино} метил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

4-{7-[(3-метоксиазетидин-1-ил) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

4-(7-{ [(оксолан-3-ил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-(7-{ [(оксолан-3-илметил) амино] метил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

4-{7-[(циклопропиламино) метил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;

циклопропилметил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-метоксиэтил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

1-метилпиперидин-4-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

3-(диметиламино) пропил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

2-(диметиламино) этил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

оксолан-3-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;

4-{7-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил;

4-{7-амино-[1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрил;

- 4, 6-диметил-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиримидин-2-карбонитрил;
- 5- { 7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 5- (4-хлор-3-метоксифенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин;
- 2-фтор-4- { 6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- { 6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -3-метилбензонитрил;
- 3-фтор-4- { 6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- { 7-гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 2-фтор-4- { 7-гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- { 7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2-фтор-5-метилбензонитрил;
- 4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } пиперазин-1-карбонитрил;
- 3, 5-дифтор-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 2-фтор-3-метил-4- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- [7- (метоксиметил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;
- N- { [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил } ацетамид;
- N- { [5- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] метил } циклопропанкарбоксамид;
- 4- { 6-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } бензонитрил;
- 4- { 7-амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорид;
- 5- { 6-фтор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил } -6-метилпиридин-2-карбонитрил;
- 4- [7- (пиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;

- 4- [7- (4-ацетилпиперазин-1-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил] бензонитрил;
- 4- {7- [(2, 3-дигидроксипропил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;
- N- [5- (4-циано-3-фтор-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;
- 4- {7-хлор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2, 3-дифторбензонитрил;
- 4- {7-хлор- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2-фтор-5-метилбензонитрил;
- N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] формаид;
- 6-амино-5- { [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} пиридин-2-карбонитрил;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-гидроксиацетамид;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифтор-2-гидроксипропанамид;
- N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-гидрокси-2-метилпропанамид;
- N- [5- (6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;
- трет*-Бутил N- [5- (4-циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] карбамат;
- N- [5- (4-Циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] оксетан-2-карбоксамид;
- N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;
- N- [5- (4-Циано-2-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;
- 3-Фтор-4- {7- [(2-метоксиэтил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил;
- N- [5- (6-Циано-4-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;
- 5- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -4-метилпиридин-2-карбонитрил;

4- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-метилбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

5- {7-Гидрокси- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-Метил-4- (7- {2-окса-6-азаспиро [3.3] гептан-6-ил} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил;

N- [5- (6-Циано-2-метилпиридин-3-ил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклопропанкарбоксамид;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3, 5-дифторбензонитрил;

N- [5- (4-Циано-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2, 2-дифторциклопропан-1-карбоксамид;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -3-хлорбензонитрил;

4- {7-Амино- [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-5-ил} -2, 3-дифторбензонитрил;

N- [5- (2-Хлор-4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид; или

N- [5- (4-Циано-5-фтор-2-метилфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] ацетамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п. 1 формулы изобретения, в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем и необязательно одним или более другими терапевтическими средствами.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11 формулы изобретения, являющаяся ингибитором пролилгидроксилазы.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11 формулы изобретения, являющаяся агентом для лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

14. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 формулы изобретения, для применения в терапии.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 формулы изобретения для использования в лечении острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

16. Способ ингибирования PND у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 формулы изобретения.

17. Способ лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 формулы изобретения.

18. Использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 формулы изобретения для получения лекарственного препарата для лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

По доверенности