

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035739

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.03

(21) Номер заявки
201792057

(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

(43) 2018.04.30

(86) PCT/JP2016/059782

(87) WO 2016/148306 2016.09.22

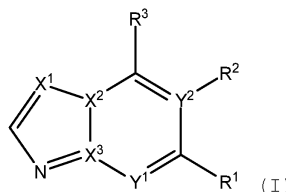
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(56) WO-A1-2011090127
EP-A1-0121341
WO-A1-2014030716
US-A1-2011077267

(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) Изобретение касается соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемой соли



где X¹, X², X³, Y¹, Y², R¹, R² и R³ такие, как в формуле изобретения, фармацевтической композиции, применения соединения в качестве лекарственного средства и способа ингибирования PHD у пациента.

B1

035739

035739

B1

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 сохранным 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, полученных 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 пиридилтриазолопиримидина, 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).

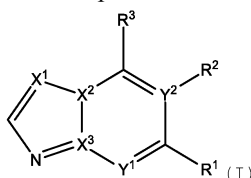
Сущность изобретения

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 представляет собой С, СН 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 С;

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;

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 гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C_1 - C_6 алкилом);

каждый R^5 и R^6 независимо 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 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 гетероцикла, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклического заместителей обязательно 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 гетероцикл, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической группы обязательно 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, обязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1 - C_6 алкокси;

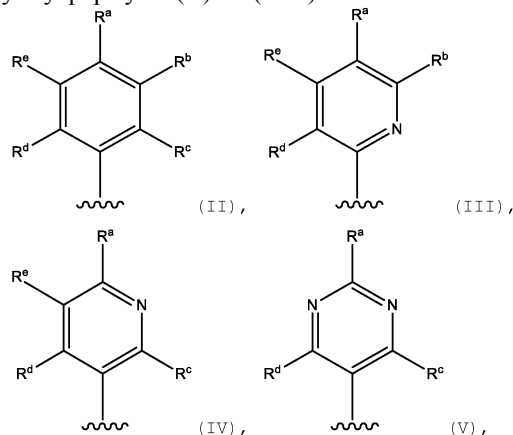
каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную или C_3 - C_6 циклоалкильную группу, или R^9 и R^{10} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, обязательно замещенное по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, гидроксила, оксо и C_1 - C_6 алкокси;

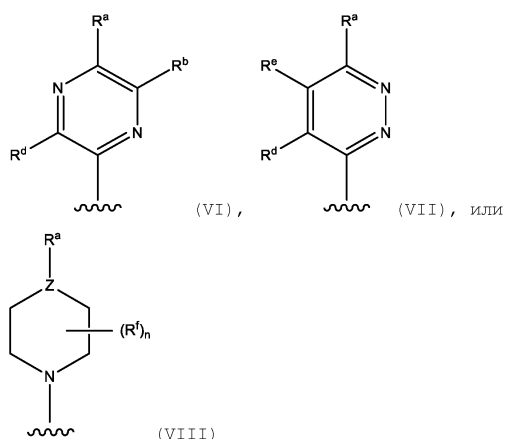
каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную или C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

Y^2 представляет собой С или N;

если Y^2 представляет собой С, R^2 представляет собой атом водорода или галогена или C_1 - C_3 алкильную или амино (NH_2) группу; 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, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 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 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$, 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;

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 C_1 - C_6 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 C_2 - C_6 алкенильных групп/фрагментов включают этинил, 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 C_2 - C_6 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 $-CH_2OH$, CH_2CH_2OH , $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ и $-CH(CH_2OH)_2$.

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-б-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, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 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 7Н-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 О-О, О-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 О-О, О-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, азепанил 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 (-CH₂CH₂CH₂OCH₃).

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 X¹, X², X³ и Y¹ независимо представляет собой С, СН или N при условии, что (i) по меньшей мере один из X¹, X², X³ и Y¹ представляет N, и (ii) если Y¹ представляет N, то X³ представляет С.

В варианте осуществления изобретения по меньшей мере два из X¹, X², X³ и Y¹ представляют собой N. Например, X¹ и X², оба, представляют собой N, X³ представляет собой С и Y¹ представляет собой СН.

В другом варианте осуществления по меньшей мере три из X¹, X², X³ и Y¹ представляют собой N. Например, каждый из X¹, X² и Y¹ представляет собой N и X³ представляет собой С.

R¹ представляет собой одну из следующих групп:

- (i) водород,
- (ii) галоген (например, фтор, хлор, бром или иод),
- (iii) C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ алкил,
- (iv) C₃-C₆ или C₃-C₅ циклоалкил,
- (v) C₁-C₆ алкоксиC₁-C₆ алкил (например, C₁-C₃ алкоксиC₁-C₆ алкил или C₁-C₃ алкоксиC₁-C₄ алкил),
- (vi) C₁-C₆, или C₁-C₄, или C₁-C₂ гидроксиалкил,
- (vii) -OR⁴,
- (viii) -SR⁴,
- (ix) -C(O)R⁴,
- (x) -C(O)OR⁴,

- (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 гетероцикл, 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) $\text{C}_1\text{-C}_2$ гидроксиалкил,
- (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 гетероцикл, 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) $-\text{OR}^4$,
- (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 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, $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_3$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкила (например, метила, этила, n-пропила или n-бутила), $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкилкарбонила, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, циклопропила, $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_3$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкоксикарбонила (например, трет-бутилоксикарбонила), $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ и $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

В одном аспекте изобретения гетероциклическая группа R^1 выбрана из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, оксазолидинила, пиперазинила, азаспиро[3.5]нонанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила и 2,6-дiazаспиро[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), C_3-C_6 циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, циано и C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкила), C_6-C_{10} арил, или от 4- до 7-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одной, например одной, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильными группами).

В варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой водород, C_1-C_4 , или C_1-C_3 , или C_1-C_2 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, гидроксила, трифторметила, C_1-C_2 алкокси, циклопропила, фенила, NR^9R^{10} , оксетанила, оксоланила и оксанила), C_3-C_5 циклоалкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, циано и C_1-C_2 алкила), фенил, или от 4- до 7-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одной, например одной, двумя, тремя или четырьмя независимо выбранными C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильными группами).

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

В дополнительном варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой водород, C_1-C_3 алкил (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным 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 по меньшей мере одним заместителем, например одним или двумя заместителями, независимо выбранным 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, в частности метильными, группами, которые могут быть одинаковыми или различными).

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой:

(i) водород,

(ii) от C_1 до C_2 , C_3 , C_4 , C_5 или C_6 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 алкокси, C_3-C_6 циклоалкила, $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{10} арила, от 5- до 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероарила и от 4- до 6- или 7-членного гетероцикла, причем каждой из арильной, гетероарильной и гетероциклильной заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, оксо, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкила, 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 алкоксикарбонила и фенила),

(iii) C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкилкарбонил,

(iv) C_3-C_6 циклоалкил,

(v) C_6-C_{10} арил,

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

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

причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклильной групп (групп (v)-(vii) выше) необязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкила, C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкокси, и C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкилкарбонила,

или R^5 и R^6 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 C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 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 имидазол, пирозол, пиридазин и пиримидин.

В дополнительном аспекте изобретения гетероциклильные группы или фрагменты R^5 или R^6 являются от 4- до 6-членными моноциклическими кольцами, включающими один или два кольцевых гете-

роатома, 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 гетероциклической групп (групп (v)-(vii) выше) обязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из фтора, хлора, C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 алкокси и C_1 - C_2 алкилкарбонила.

В другом 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, 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 гетероциклического заместителей необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным 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,

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

причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической групп (групп (v)-(vii) выше) обязательно замещена по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранным из метила, метокси и C_1 - C_2 алкилкарбонила.

В альтернативном варианте осуществления R^5 и R^6 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 выбранным из фтора, 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 фтора, 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.

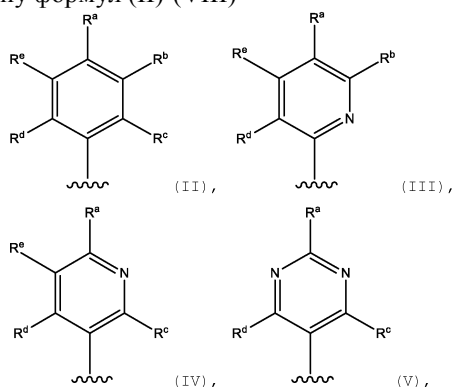
В одном варианте осуществления каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 , или C_1-C_4 , или C_1-C_2 алкильную группу. В другом варианте осуществления R^{11} и R^{12} , оба, представляют собой метильную группу.

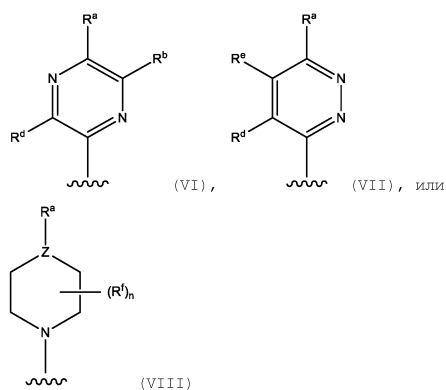
В варианте осуществления изобретения Y^2 представляет собой C и R^2 представляет собой атом водорода или галогена (например, фтор или хлор) или C_1-C_3 алкильную (например, метильную) или амино (NH_2) группу.

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 (II)-(VIII)





где в формулах (II)-(VIII) n - это 0 или целое число 1, 2, 3 или 4; Z представляет собой CH или N ; R^a представляет собой галоген, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ или $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ или $\text{C}_2\text{-C}_4$ 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, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, и каждый R^f независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

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

В варианте осуществления изобретения R^a представляет собой галоген, циано или $\text{C}_2\text{-C}_6$ или $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил.

В другом варианте осуществления R^a представляет собой фтор, хлор, циано или $\text{C}_2\text{-C}_4$ 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, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкил (например, трифторметил) или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

В дополнительном варианте осуществления каждый из R^b , R^c , R^d и R^e независимо представляет собой водород, фтор, хлор, бром, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, метокси, трифторметил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

В одном варианте осуществления изобретения каждый из R^f независимо представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкил (например, трифторметил) или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

В дополнительном варианте осуществления каждый R^f независимо представляет собой фтор, хлор, бром, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, метокси, трифторметил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

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, $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил, метокси, трифторметил или $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

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.

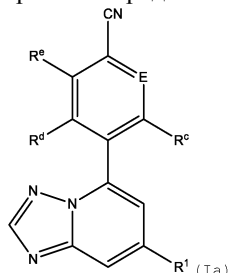
Каждый R^{13} и R^{14} независимо представляет собой атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкильную, или $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкильную группу, или R^{13} и R^{14} могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, или $\text{C}_1\text{-C}_4$, или $\text{C}_1\text{-C}_2$ 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^c 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-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- (5- { [2- (диметиламино) этил] амино} - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4- {5- [3- (диметиламино) пирролидин-1-ил] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 1- [7- (4-цианофенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-5-ил] -
 N-метилпирролидин-2-карбоксамид;
 4- {5- [(2*S*) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4- {5- [3- (пирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил] -
 [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4- {5- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4- {5- [(1-метилпиперидин-3-ил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] пиримидин-7-ил) бензонитрил;
 4- {5- [(1-ацетилпиперидин-3-ил) амино] - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-
 а] 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-а] пиридин-7-ил] -2-метокси-2-метилпропанамид;

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-трифторпропанамид;

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-сульфонамид;

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;

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] 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-*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;

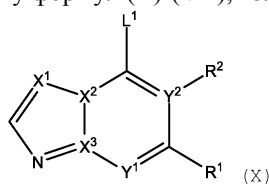
N-[5-(2-Хлор-4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил]ацетамид;

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:

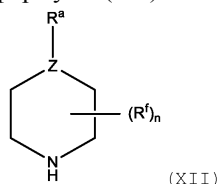
(i) если R^3 представляет собой группу формул (II)-(VII), взаимодействие соединения формулы (X)



где L^1 представляет собой уходящую группу (например, атом галогена, трибутил станил, бороно-

вую 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-(дибензилиден-ацетон)палладия(0) или тетраакис(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 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 до 180°C.

Соединения формул (X)-(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 до 20 или 25°C.

В альтернативном варианте осуществления 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-гидроксибензотриазол), или (b) с HATU (1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-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 до 180°C, или (b) в присутствии палладийорганического катализатора, например, трис-(дибензилиден-ацетон)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 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 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)метиле]-1Н-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 изд., 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 выключают ^{14}N и ^{15}N и атомы азота 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.

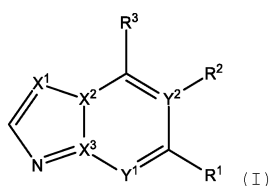
Таким образом, настоящее изобретение представляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как указано ранее в настоящем документе, для применения в терапии, в частности для лечения состояний, связанных с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией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

Настоящее изобретение дополнительно представляет способ лечения состояния, связанного с фактором, индуцируемым гипоксией, и/или другими обусловленными гипоксией изменениями, не зависящими от HIF, 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 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 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;

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 гетероцикл (незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C_1-C_6 алкилом);

каждый R^5 и R^6 независимо 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 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 гетероцикла, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклического заместителей обязательно 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 гетероцикл, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической группы обязательно 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;

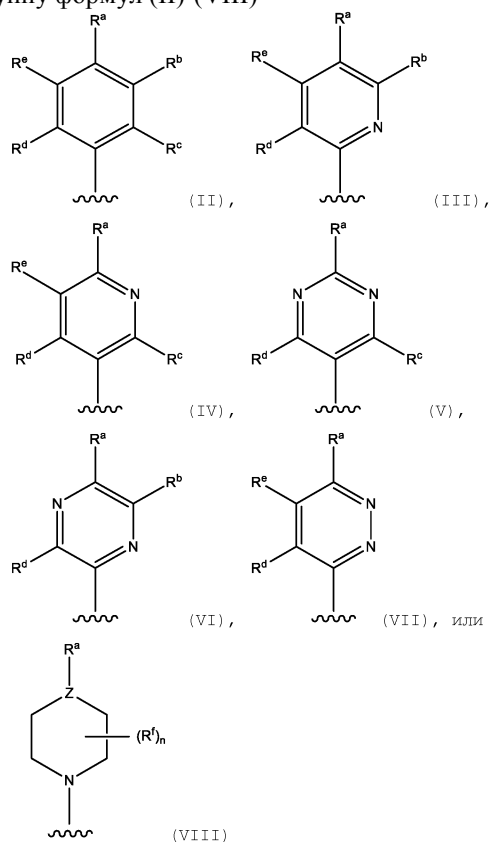
каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода или C_1-C_6 алкильную или C_3-C_6 циклоалкильную группу, или R^7 и R^8 могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать от 4- до 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, обязательно замещенное по меньшей мере одним 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, обязательно 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 представляет 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 (II)-(VIII)



где в формулах (II)-(VIII) n - это 0 или целое число от 1 до 4; Z представляет собой CH или N; R^a представляет собой галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 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 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкил, C_3-C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$; 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 п.[1] выше, 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) $-NHSO_2R^4$,
- (xv) $-C(O)NR^5R^6$,
- (xvi) $-(CH_2)_mNR^5R^6$,
- (xvii) $-SO_2NR^5R^6$ или
- (xviii) от 4- до 9-членный гетероцикл, включающий один или два кольцевых гетероатома, незави-

симо выбранных из азота и кислорода, который либо не замещен, либо замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из оксо, C₁-C₄ алкила, C₁-C₂ алкилкарбонила, C₁-C₂ алкокси, циклопропила, C₁-C₄ алкоксикарбонила, -(CH₂)_pNR⁷R⁸ и C(O)NR⁷R⁸.

[3] Соединение по п.[1] выше, отличающееся тем, что R¹ представляет собой - (CH₂)_mNHC(O)R⁴ или -(CH₂)_mNR⁵R⁶ и m равно 0.

[4] Соединение по пп.[1], [2] или [3] выше, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой водород, C₁-C₃ алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, трифторметила, C₁-C₂ алкокси, циклопропила, фенила, NR⁹R¹⁰, оксетанила, оксоланила и оксанила), C₃-C₄ циклоалкил (незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, циано и C₁-C₂ алкила), фенил или от 4- до 6-членный гетероцикл (незамещенный или замещенный одной или двумя C₁-C₆ алкильными группами).

[5] Соединение по пп.[1]-[3] или [4] выше, отличающееся тем, что каждый R⁵ и R⁶ независимо представляет собой:

(i) водород,

(ii) от C₁ до C₅ алкил (незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, метокси, циклопропила, NR¹¹R¹², 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 гетероцикл,

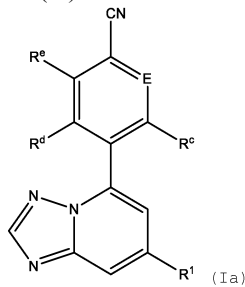
причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической групп (групп (v)-(vii) выше) необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из метила, метокси и C₁-C₂ алкилкарбонила.

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

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

[8] Соединение по пп.[1]-[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 п.[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^c независимо представляет собой атом водорода или фтора;

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

R⁴ представляет собой C₁-C₃ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу и

каждый R⁵ и R⁶ 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-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-дiazаспиро [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-а] пиридин-7-ил] -2-фенилацетамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -3, 3, 3-трифторпропанамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-метоксиацетамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] циклобутанкарбоксамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2- (оксан-4-ил) ацетамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2-метилциклопропан-1-карбоксамид;
 N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] -2- (пиперидин-1-ил) ацетамид;
 (2S) -N- [5- (4-циано-3-фторфенил) - [1, 2, 4] триазоло [1, 5-а] пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид;

(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-метилпропанамид;

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-трифторпропанамид;

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-сульфонамид;

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-
метилпиперидин-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 адьювантом, 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 PHD 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 "состояние, 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 организирующаяся 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: лейкомия (хронический миелобластный лейкоз и хроническая лимфоцитарная лейкомия); рак молочной железы; рак мочевого пузыря; рак кожи; рак костей; рак предстательной железы; рак печени; рак мозга; рак гортани, желчного пузыря, прямой кишки, паразитовидных 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 Вильяма, семинома, опухоль яичников, опухоль лейомиомы матки, дисплазия шейки матки, нейробластома, ретинобластома, миелодиспластический синдром, рабдомиосаркома, астроцитомы, неходжкинская лимфома, злокачественная гиперкальциемия, истинная полицитемия, аденокарцинома, глиобластома мультитипа, 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, артериосклероз, 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, дистостоз и сколиоз, дефект кости, остеопороз, остеомаляция, 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, атопический 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, энцефалотропия 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, гипоталамическое 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/гемопоэтические нарушения (эритроцитоз, сосудистая пурпура, аутоиммунная гемолитическая ане-

мия, 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 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 до 100 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 адьювантом, 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 адьювантом, 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 адьювантом, 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 адьювантами, разбавителями или носителями, которые можно использовать в фармацевтических композициях изобретения, являются такие адьюванты, разбавители или носители, которые традиционно применяются в технологии приготовления лекарственных средств и включают, без ограничения, сахара, сахарные спирты, крахмалы, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лигнин, 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 адьюванты, разбавители или носители. Термин "парентеральный", как использовано в настоящем описании, включает техники подкожного, внутрикожного, внутривенного, интраартикулярного, внутрисуставного, внутривенного, интратекального, внутриочагового и внутривенного 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 мас.%, (массовая доля в процентах), более предпочтительно от 0,05 до 80 мас.%, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 мас.% и даже более предпочтительно от 0,10 до 50 мас.% 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-11, 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 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 BEH или HSS C18 (внутр. диаметр 2,1 мм, длина 50 мм), работающей при температуре 50 или 60°C. Подвижные фазы, как правило, состояли из ацетонитрила или метанола, смешанных с водой, содержащей либо 0,1% муравьиной кисло-

ты, 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 использованием 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 BEH 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.×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.×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.)×150 мм (длина), 5 мкм, или колонок C8 20 мм (внут.д.)×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 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);

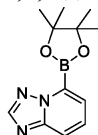
dba - дибензилиденацетон,

DCM - дихлорметан,
 DCM-d₂ - дейтерированный дихлорметан,
 DIAD - диизопропилазодикарбоксилат диоксан 1,4-диоксан,
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,
 DMA - диметилацетамид,
 DMF - (ДМФА) диметилформамид,
 DMF-DMA - N,N-диметилформамид диметилацеталь,
 DMSO - (ДМСО) диметилсульфоксид,
 DMSO-d₆ - (ДМСО-d₆) пердеийтерированный диметилсульфоксид,
 DPPA - дифенилфосфорилазид,
 dppf - 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен,
 агент Итона - 7,7 мас.% раствор фосфорпентоксида в метансульфоносовой кислоте,
 ES - электроспрей,
 Et - этил,
 EtOAc - этилацетат,
 EtOH - этанол,
 h - (ч) час (часов),
 HATU - 1-[бис-(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафтор-фосфат,
 HBTU - N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат,
 HPLC - (ВЭЖХ) высокоэффективная жидкостная хроматография,
 Hz - (Гц) герц,
 IPA - изопропиловый спирт,
 L - (л) литр(ов),
 LDA - диизопропилаид лития,
 μ - (мк) микро,
 m - (м) мультиплет (спектральный); метр(ов); милли,
 M - (M) молярный (моль/л); мега,
 Me - метил,
 MeOH - метанол,
 метанол-d - дейтерированный метанол,
 mg - (мг) миллиграмм,
 min - (мин) минута(ы); минимум,
 mL - (мл) миллилитр,
 mmol - (ммоль) миллимоль,
 mmolar - (ммоль) 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,
 iPr - изопропил,
 PTFE - политетрафторэтилен,
 q - квартет (спектральный),
 rt - комнатная температура,

s - (с) синглет (спектральный); секунда(ы),
 sat. - насыщенный,
 SCX - сильная катионообменная смола,
 СТАВ - триацетоксиборгидрид натрия,
 t - (т) триплет (спектральный),
 t - (т) 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.

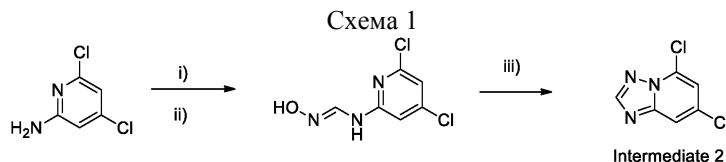
1. Промежуточные продукты.

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



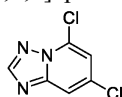
Перемешиваемый раствор 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 0,25 г, 1,262 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,401 г, 1,578 ммоль) и ацетата калия (0,248 г, 2,52 ммоль) в сухом DMF (6,31 мл) вакуумировали и продували азотом. К этому добавили PdCl₂(dppf) (0,052 г, 0,063 ммоль). Реакцию 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.



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-амина (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'-гидроксииметанимида.

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

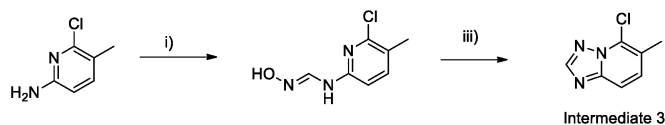
Этап 3.

(E)-N-(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)-N'-гидроксииметанимид (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, от-

фильтровали и концентрировали до получения коричневого твердого вещества. Твердое вещество кристаллизировали из МТВЕ с образованием титульного соединения.

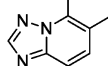
^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 7,76 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H).
MS ES^+ : 188.

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 ч. Реакцию перестали нагревать, обработали хлоргидратом гидроксилamina (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-гидроксиметанимидамида.

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

MS ES^+ : 186.

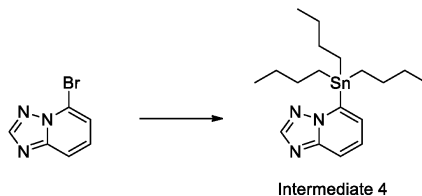
Этап 2.

Суспензию N'-(6-хлор-5-метилпиридин-2-ил)-N-гидроксиметанимидамида (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 ($\times 2$). 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.

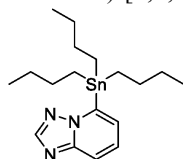
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 2,46 (с, 3 H), 7,65-7,75 (м, 1H), 7,78-7,85 (м, 1H), 8,55 (с, 1H).

MS ES^+ : 168.

Схема 3

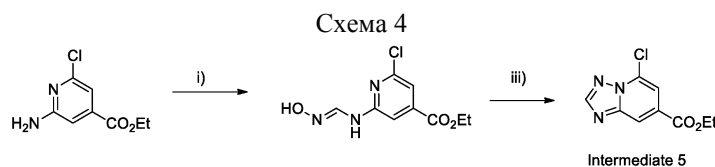


Промежуточный продукт 4. 5-(Трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин



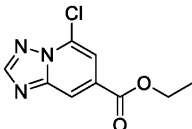
К перемешиваемому раствору 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 2 г, 10,1 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли n-BuLi [2,5 М в гексане] (4,85 мл, 12,1 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакцию перемешивали при -78°C в течение 20 мин. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли три-п-бутилин хлорид (3,29 мл, 12,1 ммоль) в течение 5 мин через шприц. Реакцию перемешивали при -78°C еще в течение 45 мин. 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 образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 0,75-0,90 (м, 9 H), 1,19-1,33 (м, 12H), 1,45-1,63 (м, 6H), 7,11-7,22 (м, 1H), 7,50-7,63 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 1H), 8,46 (с, 1H) MS ES^+ : 410.



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

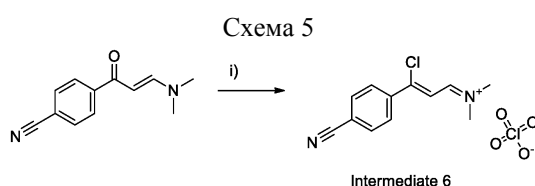
Промежуточный продукт 5. Этил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат



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.

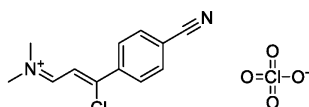
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,32-1,44 (м, 3H), 4,34-4,45 (м, 2H) 7,78 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,79 (с, 1H).

MS ES^+ : 226.



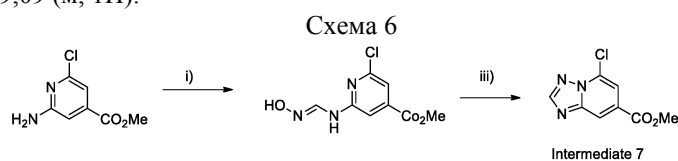
Реагенты: i) POCl_3 , DCM.

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



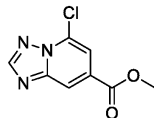
POCl_3 (0,512 мл, 5,49 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]бензонитрила (CAS 96604-38-5, 1,1 г, 5,49 ммоль) в DCM (5,5 мл) при 0°C в азоте. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь вылили в ледяной раствор перхлората лития (1,753 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, DMSO-d_6) δ м.д. 3,70 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 7,81-7,89 (м, 1H), 8,07-8,15 (м, 2H), 8,20-8,29 (м, 2H) 9,01-9,09 (м, 1H).



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

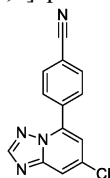


Приготовлено по описанию для 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 3) из метил 2-амино-6-хлорпиридин-4-карбоксилата (CAS 1005508-80-4) с образованием титульного соединения.

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

MS ES^+ : 212.

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

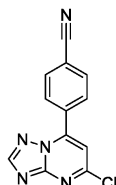


Суспензию 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 2, 1,5 г, 7,98 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 1,231 г, 8,38 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,292 г, 0,399 ммоль) и Na₂CO₃ (0,888 г, 8,38 ммоль) в диоксане (22 мл) и воде (4,4 мл) вакуумировали и заполнили N₂. Реакцию нагревали до появления конденсации в течение 2 ч. 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, DMSO-d₆) δ м.д. 7,61-7,68 (м, 1H), 8,03-8,13 (м, 2H), 8,15-8,20 (м, 1H), 8,21-8,27 (м, 2H), 8,57-8,67 (м, 1H).

MS ES⁺: 255.

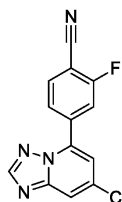
Промежуточный продукт 9. 4-{5-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил



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 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали DCM (3×). Органические экстракты объединили и концентрировали. Неочищенный продукт поместили на картридж катионного обмена, промыли MeOH, затем элюировали раствором 2 М 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

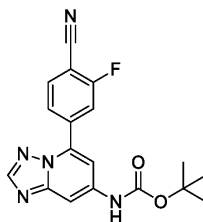


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}бензонитрила (промежуточный продукт 8) из 5-хлор-6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 3) и (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 843663-18-3) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 273.

Промежуточный продукт 11. трет-Бутил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]карбамат

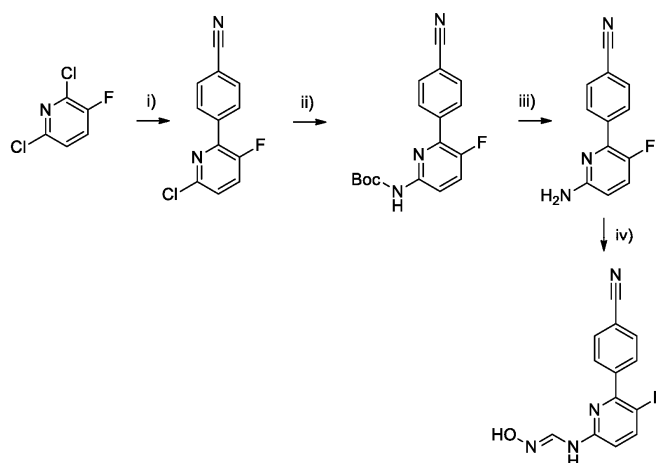


Раствор 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-2-фторбензонитрила (промежуточный продукт 10, 3,55 г, 9,11 ммоль), трет-бутил карбамата (CAS 4248-19-5, 1,281 г, 10,94 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,835 г, 0,911 ммоль), дициклогексил (2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,230 г, 0,483 ммоль) 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, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53 (с, 9 H), 7,51 (с, 1H), 7,90-7,98 (м, 2H), 8,10-8,23 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 10,09 (с, 1H).

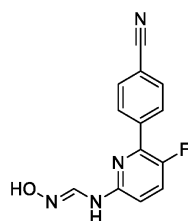
MS ES⁺: 354.

Схема 7



i) Тетракис K_2CO_3 , 4-цианобороновая кислота, ii) $Pd_2(dba)_3$, Cs_2CO_3 , трет-бутил карбамат, дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, iii) HCl , диоксан, iv) $DMF-DMA$, IPA, $NH_2OH \cdot HCl$.

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



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), тетракис(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, 1H), 7,92-8, 13 (м, 5H).

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 $100^\circ C$ 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 (4 М в диоксане, 0,648 мл, 2,59 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавили еще HCl (0,648 мл, 2,59 ммоль) нагревали реакцию до $50^\circ C$ в течение 4 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очистили SCX-2, поместив и промыв MeOH, затем элюируя 2 М 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, 2H), 6,53-6,65 (м, 1H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,72-7,83 (м, 2H), 8,07-8,20 (м, 2H).

MS ES^+ : 214.

Этап 4.

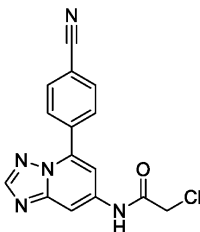
Раствор 4-(6-амино-3-фторпиридин-2-ил)бензонитрила (0,160 г, 0,750 ммоль) и $DMF-DMA$ (0,141 мл, 1,05 ммоль) в IPA (2,5 мл) нагревали до появления конденсации в течение 2 ч. Температуру снизили

до 50°C и добавили хлоргидрат гидроксиламина (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, DMSO-d₆) δ м.д. 7,09-7,26 (м, 1H), 7,66-7,85 (м, 1H), 7,87-8,06 (м, 3H), 8,11-8,23 (м, 2H) 9,57-9,65 (м, 1H), 10,18 (с, 1H).

MS ES⁺=257.

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

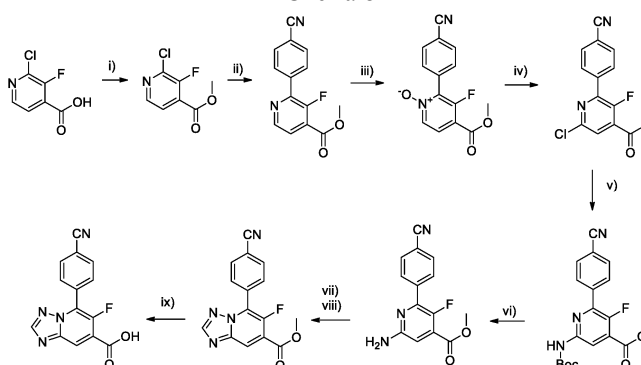


Раствор TEA (0,308 мл, 2,208 ммоль) и HCl соли 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (пример 100) (200 мг, 0,736 ммоль) в DMF (2,5 мл) охладили до 0°C и добавили хлор-ацетилхлорид (CAS 79-04-9, 0,088 мл, 1,104 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию разбавили 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, 2H) 7,92 (д, J=8 Гц, 2H), 8,02 (шир. с, 1H), 8,13 (д, J=8 Гц, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,49 (с, 1H) 9,81-9,98 (м, 1H).

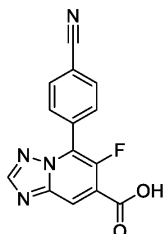
MS ES⁺: 312.

Схема 8



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'-тризопропил-[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-d₄) δ м.д. 3,97 (с, 3H), 7,76-7,86 (м, 1H), 8,29-8,40 (м, 1H).

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-d₄) δ м.д. 4,01 (с, 3H), 7,83-7,99 (м, 1H), 8,08-8,20 (м, 2H), 8,64-8,72 (м, 1H).

MS ES⁺: 257.

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-d₄) δ м.д. 3,98 (с, 3H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,65-7,74 (м, 1H), 7,79-7,86 (м, 2H) 7,86-7,93 (м, 2H).

MS ES⁺: 273.

Этап 4.

Раствор 2-(4-цианофенил)-3-фтор-4-(метоксикарбонил)пиридин 1-оксида (1,35 г, 4,96 ммоль) в POCl₃ (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 SiO₂) с образованием метил 6-хлор-2-(4-цианофенил)-3-фторпиридин-4-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 4,01 (с, 3H), 7,85-7,96 (м, 3H), 8,10-8,19 (м, 2H).

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), Cs₂CO₃ (2,309 г, 7,09 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,065 г, 0,071 ммоль). Колбу вакуумировали и трижды заполняли N₂. Добавили диоксан (12 мл) и смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. 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-d₄) δ м.д. 1,55 (с, 9H), 3,98 (с, 3H), 7,78-7,91 (м, 2H), 8,13 (с, 2H), 8,29-8,42 (м, 1H).

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 (4 M в диоксане, 4,61 мл, 18,45 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали до 50°C в течение ночи. Добавили еще HCl (4 M 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 NaHCO_3 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-а]пиридин-7-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 3,93-4,03 (м, 3H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,08-8,15 (м, 2H), 8,44-8,53 (м, 1H), 8,67-8,71 (м, 1H).

MS ES^+ : 297.

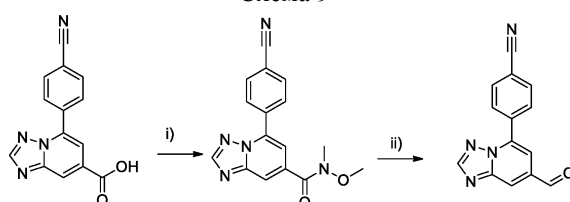
Этап 9.

Раствор метил 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (220 мг, 0,743 ммоль) и LiOH (2M 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 2 N 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, DMCO-d_6) δ м.д. 7,95-8,03 (м, 2H), 8,07-8,17 (м, 2H), 8,35-8,47 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 14,01-14,19 (м, 1H).

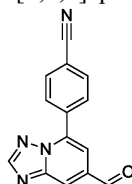
MS ES^+ 237 (M-CO₂H).

Схема 9



Реагенты: i) HBTU, N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид, TEA, DMF, ii) LiAlH_4 , THF.

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



Этап 1.

HBTU (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 TEA (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 ($\times 3$). Органическую фазу концентрировали и остаток очистили флэш-хроматографией (0-10% MeOH в EtOAc на SiO_2) для получения 5-(4-цианофенил)-N'-метокси-N'-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,40 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 7,53 (м, 1H), 7,85 (м, 2H), 8,12 (м, 2H), 8,24 (м, 1H), 8,46 (с, 1H).

MS ES^+ : 308.

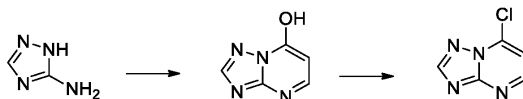
Этап 2.

1 M LiAlH_4 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 мин 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 MgSO_4 и концентрировали с образованием 4-(7-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,67 (м, 1H), 7,88-7,90 (м, 2H), 8,13-8,15 (м, 2H), 8,31-8,33 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,18 (с, 1H).

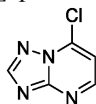
MS ES^+ : 249.

Схема 10



Реагенты: i) 2-гидроксипропановая кислота, H_2SO_4 , ii) POCl_3 , хлорид тетраметиламмония.

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



Этап 1.

2-Гидроксибутановую 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 1Н-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 ч, затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. 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-d₆) δ м.д. 5,82-5,84 (д, J=7 Гц, 1H), 7,91-7,93 (д, J=7 Гц, 1H) и 8,13 (с, 1H).

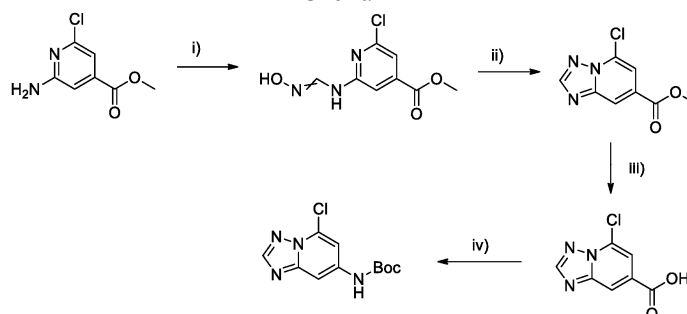
MS ES⁺: 155.

Этап 2.

Перемешиваемый раствор фосфорил трихлорида (85 мл, 917 ммоль, 13 экв.), [1,2,4]триазол[1,5-а]пиримидин-7-ола (9,6 г, 70,53 ммоль, 1 экв.) и хлорида тетраметиламмония (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.

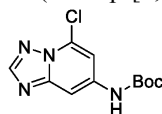
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,69-7,7 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,82-8,84 (м, 1H). MS ES⁺: 155.

Схема 11



Реагенты: i) DMF-DMA, IPA, затем NH₂OH·HCl, ii) TFAA, iii) LiOH, THF, MeOH, iv) дифенилфосфоразидат, TEA, трет-бутанол, толуол.

Промежуточный продукт 17. трет-Бутил N-(5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-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 гидроксилamina (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-d₆) δ м.д. 3,32 (с, 3H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 10,00-10,04 (м, 1H), 10,40 (с, 1H).

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 NaHCO₃ (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 SiO₂) с образованием метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-

карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 4,03 (с, 3H), 7,84-7,90 (м, 1H), 8,40-8,49 (м, 1H), 8,66 (с, 1H).
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 2 N 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, DMSO- d_6) δ м.д. 7,74-7,83 (м, 1H), 8,29-8,40 (м, 1H), 8,79 (с, 1H), 13,98 (с, 1H).
MS ES⁺: 198.

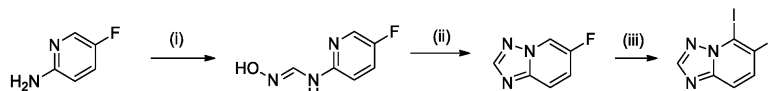
Этап 4.

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 дифенилфосфоразидатом (4,36 мл, 20,25 ммоль). Реакцию нагревали до 90°C в N₂ 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- d_2) δ м.д. 1,53 (с, 9H), 7,18 (с, 1H), 7,36-7,47 (м, 1H), 7,67-7,74 (м, 1H), 8,26 (с, 1H).

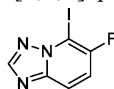
MS ES⁺: 213 (M-^tBu).

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-амин (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 гидроксиламина (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-фторпиридин-2-ил)-N'-гидроформимидамида.

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

MS ES⁺: 156.

Этап 2.

Раствор N-(5-фторпиридин-2-ил)-N'-гидроксиметанидамида (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, 1H), 7,81-7,89 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,90-9,04 (м, 1H).

MS ES⁺: 138.

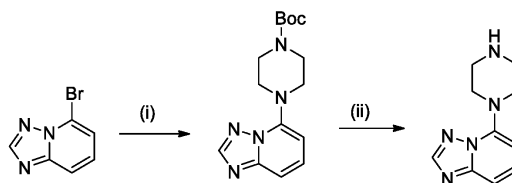
Этап 3.

Литий магний 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-иде дихлорид (1 M 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, DMSO- d_6) δ м.д. 7,71-7,83 (м, 1H), 7,84-7,97 (м, 1H), 8,60 (с, 1H).

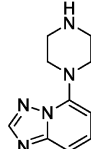
MS ES⁺: 264.

Схема 13



Реагенты: i) N-Бос 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.

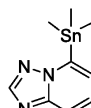
Этап 2.

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 М 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 элюируя 1 М NH₃ в MeOH с образованием титльного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3,20-3,35 (м, 4H), 3,56-3,71 (м, 4H), 6,67 (д, J=7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9 Гц, 1H), 7,58-7,71 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,60-9,06 (м, 1H).

MS ES⁺: 204.

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

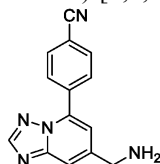


К перемешиваемому раствору 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридина (2 г, 10,10 ммоль) в THF (40 мл) при -60°C в атмосфере азота добавляли n-BuLi [2,5 М в гексане] (4,85 мл, 12,12 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Температуру понизили до -78°C и реакцию перемешивали при -78°C в течение 1ч. К перемешиваемой реакционной смеси добавляли хлортриметилстаннан [1,0 М 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.) NaHCO₃ и дали нагреться до комнатной температуры. Реакцию разделили между EtOAc и водой. Органическую фазу промыли водой и соляным раствором, замет концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт абсорбировали на диатомите и очищали флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле) с образованием титльного соединения.

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

MS ES⁺: 284.

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 те-

чение 3 ч. Смесь разделили между EtOAc, 2-метил-ТНЕ 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-1Н-изоиндол-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила.

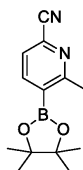
MS ES⁺: 380.

Этап 2.

К суспензии 4-(7-((1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-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.

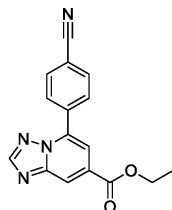
Промежуточный продукт 22. 6-Метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрил



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

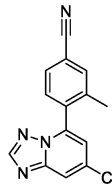


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (промежуточный продукт 8) из этил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (промежуточный продукт 5, 1,23 г, 5,45 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 0,961 г, 6,54 ммоль) с образованием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

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

MS ES⁺: 293.

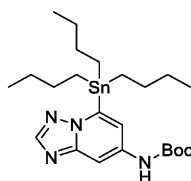
Промежуточный продукт 24. 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил



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-d₆) 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 арилгалогенида (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 арилгалогенида (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.

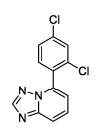
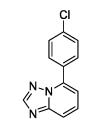
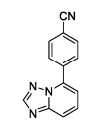
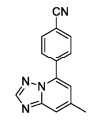
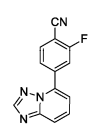
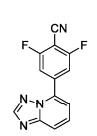
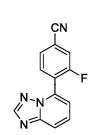
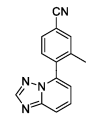
Например, соединение примера 8 (3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил) получили в соответствии с методикой 2 следующим образом.

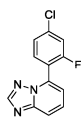
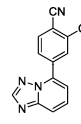
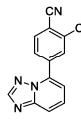
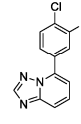
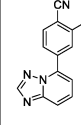
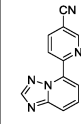
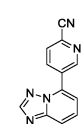
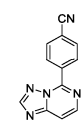
PdCl₂(dppf) (5,53 г, 7,574 ммоль) добавили к дегазированной суспензии 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 30 г, 151,4 ммоль), (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (CAS 313546-18-8), 26,82 г, 166 ммоль) и фосфата калия (96,35 г, 454,4 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (6,00 мл) в азоте. Реакцию дегазировали, герметизировали и затем нагревали до 90°C в течение 2 ч. 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, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,09 (с, 3H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 7,76-7,89 (м, 2H), 7,91-8,02 (м, 2H), 8,49 (с, 1H).

Методика 3.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,073 г, 0,063 ммоль) добавили к дегазированной суспензии арилгалогенида (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) |
| 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, DMCO-d 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, DMCO-d 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) |
| 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, DMCO-d 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, DMCO-d 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) |
| 7 | 3-фтор-4- ([1,2,4] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитри л |  | 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, DMCO-d 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] триаз оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитри л |  | 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, DMCO-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) |

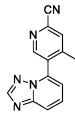
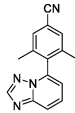
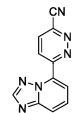
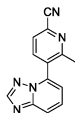
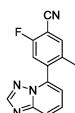
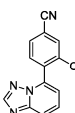
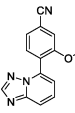
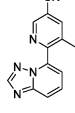
| | | | | | | | |
|----|---|---|--|--|---|-----|---|
| 9 | 5-(4-хлор-2-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин |  | 5-бром-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (CAS 143329-58-2) | (4-хлор-2-фторфенил) бороновая кислота (CAS 160591-91-3) | 2 | 248 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,36 (д, J=7 Гц, 1 H) 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}бензонитрил |  | 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-d 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) |
| 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)фенил) бороновая кислота (CAS 915299-32-0) | 2 | 289 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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-d 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) |
| 13 | 2-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-3-метилфенил) бороновая кислота (CAS 856255-58-8) | 2 | 235 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-3-карбонитрил |  | 6-бромникотинонитрил (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-d 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) |
| 15 | 5-{[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиридин-2-карбонитрил |  | 5-бромпиколинонитрил (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-d 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}бензонитрил |  | 5-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-с]пиримидин (CAS 76044-36-5) | (4-цианофенил) бороновая кислота (CAS 126747-14-6) | 1 | 222 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |

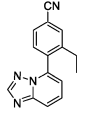
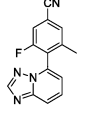
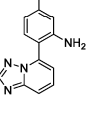
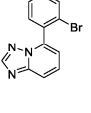
| | | | | | | | |
|----|--|--|---|---|---|-----|--|
| 17 | 2-фтор-4- {[1,2,4] триазоло[1,5-с] пиридин-5-ил} бензонитрил | | 5-хлор- [1,2,4] триазоло[1,5-с] пиридин (CAS 76044-36-5) | (4-циано-3-фторфенил) бороновая кислота (CAS 843663-18-3) | 1 | 240 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,02-8,11 (м, 1 Н) 8,18-8,27 (м, 1 Н) 8,49-8,57 (м, 2 Н) 8,59-8,64 (м, 1 Н) 8,82 (с, 1 Н) |
| 18 | 4-(6-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил | | 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-d ₂) δ м.д. 2,28 (с, 3 Н) 7,54-7,68 (м, 3 Н) 7,74-7,81 (м, 1 Н) 7,83-7,92 (м, 2 Н) 8,22 (с, 1 Н) |
| 19 | 2-фтор-4-(6-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил) бензонитрил | | 5-хлор-6-метил-[1,2,4] триазоло[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-d ₂) δ м.д. 2,29 (с, 3 Н) 7,38-7,49 (м, 2 Н) 7,53-7,62 (м, 1 Н) 7,76-7,81 (м, 1 Н) 7,83-7,89 (м, 1 Н) 8,22 (с, 1 Н) |
| 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-d ₃) δ м.д. 2,39 (с, 3 Н) 7,24 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,87 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,94-8,04 (м, 2 Н) 8,35 (с, 1 Н) |

Следующие примеры 21-36 были выполнены согласно следующей методике.

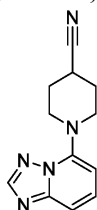
В ампулу, содержащую 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточный продукт 4, 0,080 г, 0,196 ммоль), иодид меди(I) (1,866 мг, 9,80 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,011 г, 9,80 мкмоль) в THF (1 мл), добавили арил или гетероарилгалогенид (0,216 ммоль). Ампулу дегазировали и продули азотом, запаяли 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.

| Пример № | Название соединения | Структура | Исходный арил станнан | Исходный галогенид | MS ES ⁺ | ¹ H данные ЯМР δ м.д. |
|----------|---|-----------|--|--|--------------------|---|
| 21 | 5- {[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} пиридин-2-карбонитрил | | 5-(трибутилстаннил)- [1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин (Промежуточный продукт 4) | 5-бромпиридин-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 Н) 7,84-7,93 (м, 1 Н) 8,04 (д, J=8 Гц, 1 Н) 8,64 (с, 1 Н) 9,70 (с, 2 Н) |
| 22 | 5- {[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} пиразин-2-карбонитрил | | 5-(трибутилстаннил)- [1,2,4] триазоло[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 Н) 8,07 (д, J=7 Гц, 1 Н) 8,14 (д, J=8 Гц, 1 Н) 8,74 (с, 1 Н) 9,45 (с, 1 Н) 10,15 (с, 1 Н) |
| 23 | 2,3-дифтор-4- {[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} бензонитрил | | 5-(трибутилстаннил)- [1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин (Промежуточный продукт 4) | 4-бром-2,3-дифторбензонитрил (CAS 126163-58-4) | 257 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,38-7,56 (м, 1 Н) 7,73-7,94 (м, 2 Н) 7,96-8,14 (м, 2 Н) 8,56 (с, 1 Н) |
| 24 | 3-фтор-5- {[1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин-5-ил} пиридин-2-карбонитрил | | 5-(трибутилстаннил)- [1,2,4] триазоло[1,5-а] пиридин (Промежуточный продукт 4) | 5-бром-3-фторпиридин-2-карбонитрил (CAS 886373-28-0) | 240 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,72 (д, J=7 Гц, 1 Н) 7,81-7,90 (м, 1 Н) 8,04 (д, J=9 Гц, 1 Н) 8,63 (с, 1 Н) 8,85 (д, J=10 Гц, 1 Н) 9,29 (с, 1 Н) |

| | | | | | | |
|----|---|---|--|--|-----|---|
| 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- d 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-d 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) |
| 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) |
| 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-d 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- d 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) |
| 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 H) 7,26 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,61 (д, J=8 Гц, 1 H) 7,67-7,81 (м, 3 H) 7,93 (д, J=9 Гц, 1 H) 8,44 (с, 1 H) |
| 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 H) 7,38 (д, J=7 Гц, 1 H) 7,81-7,92 (м, 1 H) 8,04 (д, J=9 Гц, 1 H) 8,44-8,56 (м, 2 H) 9,05 (с, 1 H) |

| | | | | | | |
|----|--|--|--|---|-----|---|
| 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-d ₄) δ м.д. 1,08 (т, J=8 Гц, 3 H) 2,39-2,57 (м, 2 H) 7,20-7,26 (м, 1 H) 7,55-7,60 (м, 1 H) 7,72-7,78 (м, 1 H) 7,82-7,88 (м, 2 H) 7,89-7,95 (м, 1 H) 8,40 (с, 1 H) |
| 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-d ₃) δ м.д. 2,12 (с, 3 H) 7,09-7,21 (м, 1 H) 7,48-7,57 (м, 1 H) 7,63 (с, 1 H) 7,68- 7,78 (м, 1 H) 7,83- 7,92 (м, 1 H) 8,29 (с, 1 H) |
| 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- d ₆) δ м.д. 5,53 (с, 2 H) 7,00-7,06 (м, 1 H) 7,10-7,16 (м, 1 H) 7,18-7,24 (м, 1 H) 7,34-7,40 (м, 1 H) 7,70-7,76 (м, 1 H) 7,86-7,96 (м, 1 H) 8,45 (с, 1 H) |
| 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-d ₄) δ 7,29 (д, J=6 Гц, 1 H) 7,72-7,80 (м, 1 H) 7,82-7,90 (м, 1 H) 7,92-7,98 (м, 2 H) 8,23-8,29 (м, 1 H) 8,42 (с, 1 H) |

Пример 37. 1-{{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}пиперидин-4-карбонитрил

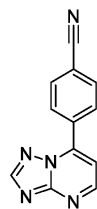


Пиперидин-4-карбонитрил (44,5 мг, 0,404 ммоль) добавили к раствору 5-бром [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (CAS 143329-58-2, 0,080 г, 0,404 ммоль) и DIPEA (0,353 мл, 2,020 ммоль) в ДМСО (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. Неочищенную реакционную смесь очистили непосредственно обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 228.

Пример 38. 4-{{[1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил

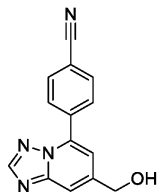


1H-1,2,4-Триазол-5-амин (CAS 61-82-5, 0,848 г, 10,09 ммоль) добавили к суспензии гидроксида натрия (0,242 г, 10,09 ммоль) в DMF (16 мл) в азоте. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили раствор (E)-N-(3-хлор-3-(4-цианофенил)аллилден)-N-метилметанаминий перхлората (промежуточный 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-d₆) δ м.д. 7,70-7,75 (м, 1H), 8,10-8,18 (м, 2H), 8,33-8,40 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,99-9,04 (м, 1H).

MS ES⁺: 222.

Пример 39. 4-[7-(Гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-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, 3H), 4,36-4,49 (м, 2H), 7,75-7,83 (м, 1H), 8,04-8,13 (м, 2H), 8,20-8,28 (м, 2H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,75 (с, 1H).

MS ES⁺: 293.

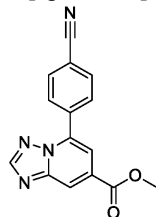
Этап 2.

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 (2 М 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 (2 М 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, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,69-7,74 (м, 1H), 7,80-7,87 (м, 2H), 8,06-8,15 (м, 2H), 8,32 (с, 1H).

MS ES⁺: 251.

Пример 40. Метил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилат

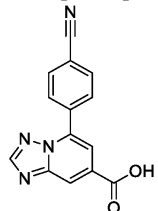


Приготовлено по описанию для 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (промежуточный продукт 8) из метил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (промежуточный продукт 7, 8,48 г, 40,1 ммоль) и (4-цианофенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6, 7,07 г, 48,1 ммоль) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,97 (с, 3H), 7,76-7,82 (м, 1H), 8,05-8,12 (м, 2H), 8,20-8,28 (м, 2H), 8,44-8,50 (м, 1H), 8,75 (с, 1H).

MS ES⁺: 279.

Пример 41. 5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновая кислота

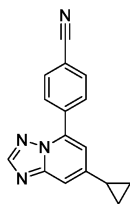


Смесь метил 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксилата (пример 40, 3,8 г, 13,66 ммоль), 2 М водного LiOH (50 мл, 100 ммоль), THF (75 мл) и MeOH (75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Органические растворители удалили *in vacuo* и полученную водную суспензию разбавили водой и EtOAc. Суспензию отфильтровали и фазы разделили. Водную фазу промыли EtOAc, затем подкислили до pH ~2 М HCl. Водную фазу затем экстрагировали EtOAc (×2) 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., 1H), 7,78 (с, 1H), 8,01 (д, J=8 Гц, 2H), 8,18 (д, J=8 Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,57 (с, 1H).

MS ES⁺: 265.

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

MS ES⁺: 261.

Следующие примеры 43-71 были выполнены согласно одной из описанных ниже методик.

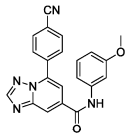
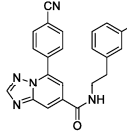
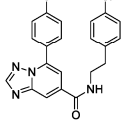
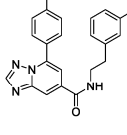
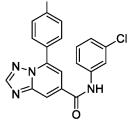
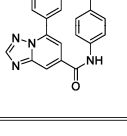
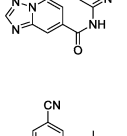
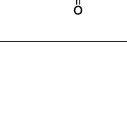
Методика 1.

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.

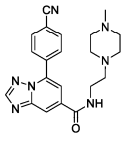
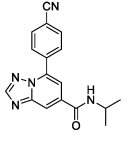
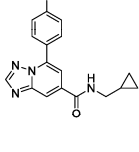
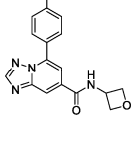
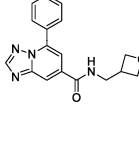
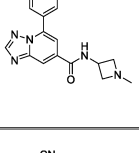
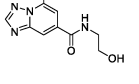
Методика 2.

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 трясли при комнатной температуре в течение 2 ч. В результате разбавления водой (4 мл) и фильтрации полученного осадка получили титульное соединение.

| Пример № | 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-d 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-метоксиэтанамин (CAS 109-85-3) | 1 | 322 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |
| 45 | 4-[7-[(2S)-2-метилпирролидин-1-карбонил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил | | (S)-2-метилпирролидин 4-метилбензенсульфонат (CAS 1212353-38-2) | 1 | 332 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,27-1,35 (м, 3 H) 1,54-1,65 (м, 1 H) 1,68-1,80 (м, 1 H) 1,86-1,97 (м, 1 H) 2,05-2,17 (м, 1 H) 3,40-3,65 (м, 2 H) 4,05-4,26 (м, 1 H) 7,54 (с, 1 H) 8,02-8,11 (м, 3 H) 8,21-8,31 (с, 2 H) 8,64 (с, 1 H) |
| 46 | 4-[7-(3-метилпирролидин-1-карбонил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил | | 3-метилпирролидин (CAS 34375-89-8) | 1 | 332 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,93-1,13 (м, 3 H) 1,44-1,61 (м, 1 H) 1,94-2,12 (м, 1 H) 2,18-2,38 (м, 1 H) 3,01-3,20 (м, 1 H) 3,44-3,76 (м, 3 H) 7,53-7,59 (м, 1 H) 8,03-8,13 (м, 3 H) 8,22-8,30 (м, 2 H) 8,65 (с, 1 H) |

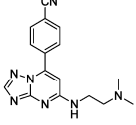
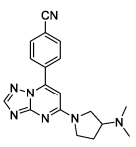
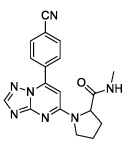
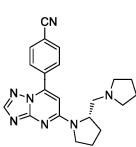
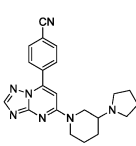
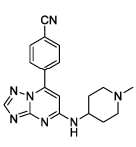
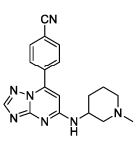
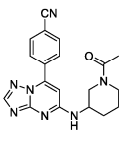
| | | | | | | |
|----|--|---|---|---|-----|--|
| 47 | 5-(4-цианофенил)- N-(3-метоксифенил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид |  | 3-метокси- анилин (CAS 536-90-3) | 2 | 370 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 3,74 (с, 3 Н) 6,72 (д, J=8 Гц, 1 Н) 7,25-7,30 (м, 1 Н) 7,37-7,39 (м, 1 Н) 7,46 (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) |
| 49 | N-[2-(4- хлорфенил)этил]-5- (4-цианофенил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид |  | 2-(4- хлорфенил)эт ан-1-амин (CAS 156-41- 2) | 2 | 402 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 2,84-2,88 (м, 2 Н) 3,50-3,56 (м, 2 Н) 7,25- 7,35 (м, 4 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) |
| 50 | 5-(4-цианофенил)- N-[2-(3- метоксифенил)этил]- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид |  | 2-(3- метокси- фенил)этан- 1-амин (CAS 2039-67-0) | 2 | 398 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,77-2,89 (м, 2 Н) 3,45-3,58 (м, 2 Н) 3,69 (с, 3 Н) 6,68-6,88 (м, 3 Н) 7,12-7,26 (м, 1 Н) 7,77 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8,26 Гц, 2 Н) 8,22 (д, J=8,26 Гц, 2 Н) 8,31 (с, 1 Н) 8,61-8,69 (м, 1 Н) 9,01 (шир. с., 1 Н) |
| 51 | N-(3-хлорфенил)-5- (4-цианофенил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиридин-7- карбоксамид |  | 3-хлоранилин (CAS 106-42- 9) | 2 | 374 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,19-7,22 (м, 1 Н) 7,39-7,44 (м, 1 Н) 7,72 (м, 1 Н) 7,88 (с, 1 Н) 7,96 (с, 1 Н) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 Н), 8,26 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,54 (с, 1 Н) 8,71 (с, 1 Н) 10,74 (шир. с, 1 Н) |
| 52 | N-(4-хлорфенил)-5- (4-цианофенил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]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 Н) 7,82 (м, 2 Н) 7,87 (с, 1 Н) 8,08 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,26 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,52 (с, 1 Н) 8,70 (с, 1 Н) 10,71 (шир. с, 1 Н) |
| 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- d 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) 8,56-8,59 (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-d 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) |

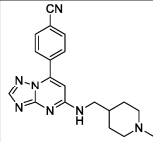
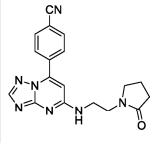
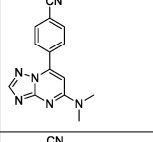
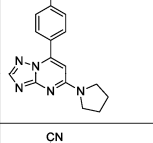
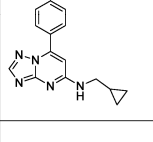
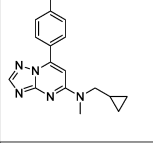
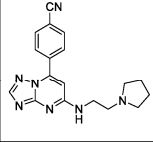
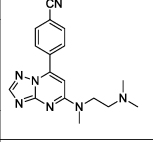
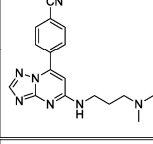
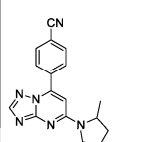
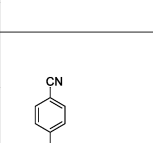
| | | | | | | |
|----|--|--|---|---|-----|---|
| 55 | N-[(3-хлорфенил)метил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид | | (3-хлорфенил)метана мин (CAS 4152-90-3) | 2 | 388 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 4,53 (д, J=5,97 Гц, 2 Н) 7,23-7,45 (м, 4 Н) 7,85 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8,26 Гц, 2 Н) 8,24 (д, J=8,26 Гц, 2 Н) 8,41 (с, 1 Н) 8,67 (с, 1 Н) 9,46-9,59 (м, 1 Н) |
| 56 | N-[(4-хлорфенил)метил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид | | (4-хлорфенил)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 Н) 7,37 (каж. с, 4 Н) 7,83 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,39 (с, 1 Н) 8,66 (с, 1 Н) 9,50 (шир. с, 1 Н) |
| 57 | 5-(4-цианофенил)-N-[(3-метоксифенил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид | | (3-метоксифенил)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) |
| 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-d ₆) δ м.д. 2,83 (д, J=4 Гц, 3 Н) 7,79 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,31 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 8,90 (шир. с, 1 Н) |
| 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-d ₆) δ м.д. 0,88 (м, 3 Н) 1,29-1,39 (м, 2 Н) 1,48-1,55 (м, 2 Н) 3,32-3,41 (м, 2 Н) 7,79 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,34 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 8,87 (шир. с, 1 Н) |
| 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)метана мин (CAS 486414-83-9) | 2 | 358 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 4,36 (д, J=6 Гц, 2 Н) 3,57 (с, 3 Н) 7,01 (с, 1 Н) 7,48 (с, 1 Н) 7,85 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,24 (д, J=9 Гц, 2 Н) 8,36 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 9,30 (шир. с, 1 Н) |
| 62 | 5-(4-цианофенил)-N-[(1-метил-1H-пирозол-4-ил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид | | (1-метил-1H-пирозол-4-ил)метана мин (CAS 400877-05-6) | 2 | 358 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,76 (с, 3 Н) 4,34 (м, 2 Н) 7,37 (с, 1 Н) 7,63 (с, 1 Н) 7,81 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,35 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 9,25 (шир. с, 1 Н) |
| 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-d 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-карбоксамид | | 2-(морфолин-4-ил)этан-1-амин (CAS 2038-03-1) | 2 | 377 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) |

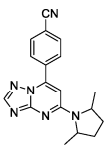
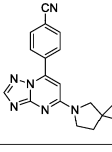
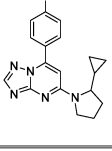
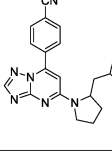
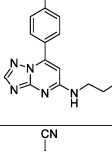
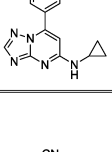
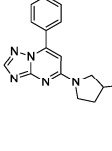
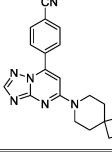
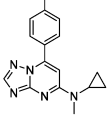
| | | | | | | |
|----|---|---|--|---|-----|---|
| 65 | 5-(4-цианофенил)- N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]- [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксамид |  | 2-(4-метил-- пиперазин-1- ил)этан-1- амин (CAS 934-98-5) | 2 | 390 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,07-1,25 (м, 4 Н) 1,43-1,50 (м, 2 Н) 1,62- 1,66 (м, 2 Н) 1,73-1,81 (м, 2 Н) 2,08 (с, 3 Н) 2,68- 2,71 (м, 2 Н) 7,78 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н), 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н), 8,33 (с, 1 Н) 8,64 (с, 1 Н) 8,85- 8,87 (м, 1 Н) |
| 66 | 5-(4-цианофенил)- N-(пропан-2-ил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-7- карбоксамид |  | пропан-2- амин (CAS 75-31-0) | 2 | 306 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,19 (м, 6 Н) 4,06- 4,18 (м, 1 Н) 7,79 (с, 1 Н) 8,06 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,36 (с, 1 Н) 8,64 (с, 1 Н) 8,64-8,68 (м, 1 Н) |
| 67 | 5-(4-цианофенил)- N-(циклопропилметил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-7- карбоксамид |  | Циклопропил этан-амин (CAS 2516- 47-4) | 2 | 318 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,11-0,28 (м, 2 Н) 0,36-0,50 (м, 2 Н) 0,96- 1,13 (м, 1 Н) 3,11-3,25 (м, 2 Н) 7,75-7,83 (м, 1 Н) 8,06 (д, J=8,72 Гц, 2 Н) 8,18-8,29 (м, 2 Н) 8,31- 8,42 (м, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 8,98-9,11 (м, 1 Н) |
| 68 | 5-(4-цианофенил)- N-(оксетан-3-ил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-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 Н) 4,77-4,82 (м, 2 Н) 5,01- 5,08 (м, 1 Н) 7,82 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,40 (с, 1 Н) 8,67 (с, 1 Н) 9,53 (д, J=6 Гц, 1 Н) |
| 69 | 5-(4-цианофенил)- N-(оксетан-3- илметил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-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 Н) 3,59 (м, 2 Н) 4,32-4,36 (м, 2 Н) 4,60-4,65 (м, 2 Н) 7,77 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,22 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,35 (с, 1 Н) 8,65 (с, 1 Н) 9,00-9,06 (м, 1 Н) |
| 70 | 5-(4-цианофенил)- N-(1- метилазетидин-3- ил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-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 Н) 2,98 (т, J=7 Гц, 2 Н) 3,57 (т, J=7 Гц, 2 Н) 4,42-4,49 (м, 1 Н) 7,80 (с, 1 Н) 8,07 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,23 (д, J=8 Гц, 2 Н) 8,38 (с, 1 Н) 8,66 (с, 1 Н) 9,20-9,22 (м, 1 Н) |
| 71 | 5-(4-цианофенил)- N-(2- гидроксиэтил)- [1,2,4]триазоло[1, 5-а]пиримидин-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) |

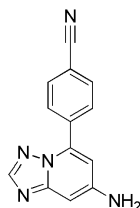
Следующие примеры 72-99 получили согласно описанной ниже методике.

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×). Органические фазы объединили и концентрировали. Неочищенный продукт поместили на картридж катионного обмена, который промыли MeOH, затем продукт элюировали 2 М 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]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | <i>N,N</i> - диметилаэтан- 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)пирролин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-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) |
| 74 | 1-[7-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]- <i>N</i> -метилпирролидин-2-карбоксамид |  | <i>N</i> - метилпирроли- дин-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 H) 2,57-2,63 (м, 3 H) 3,56-3,71 (м, 1 H) 3,74-3,87 (м, 1 H) 4,58-4,66 (м, 1 H) 6,91 (шир, с, 1 H) 7,86-7,98 (м, 1 H) 8,05-8,14 (м, 2 H) 8,20-8,31 (м, 3 H) |
| 75 | 4-(5-{[(2 <i>S</i>)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}бензонитрил |  | (2 <i>S</i>)-2- (пирролидин- 1- илметил)пирр- олидин (CAS 51207-66-0) | 374 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 1,60-1,75 (м, 4 H) 1,91-2,15 (м, 4 H) 2,53-2,69 (м, 6 H) 3,45-3,73 (м, 2 H) 4,27-4,55 (м, 1H) 6,74-6,91 (м, 1 H) 8,06-8,12 (м, 2 H) 8,17-8,30 (м, 3 H) |
| 76 | 4-(5-[3-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 3- (пирролидин- 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-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 1- метилпиперид- ин-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) |
| 78 | 4-(5-{[1-метилпиперидин-3-ил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 1- метилпиперид- ин-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]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 1-(3- аминопиперид- ин-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) |

| | | | | | |
|----|--|---|---|-----|--|
| 80 | 4-(5-{[1-метилпиперидин-4-ил]метил}амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина (CAS 7149-42-0) | 348 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,12-1,35 (м, 3 Н) 1,50-1,91 (м, 5 Н) 2,15 (с, 3 Н) 2,69-2,83 (м, 3 Н) 6,66 (с, 1 Н) 7,95-8,20 (м, 6 Н) |
| 81 | 4-(5-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 1-(2-аминоэтил)пирролидин-2-он (CAS 24935-08-8) | 348 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,84-1,99 (м, 2 Н) 2,12-2,25 (м, 2 Н) 3,39-3,50 (м, 4 Н) 3,52-3,64 (м, 2 Н) 6,64 (шир. с, 1 Н) 7,95-8,25 (м, 6 Н) |
| 82 | 4-[5-(диметиламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | диметиламин (CAS 124-40-3) | 265 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 3,31 (с, 6 Н) 7,00 (с, 1 Н) 8,04-8,13 (м, 2 Н) 8,18-8,31 (м, 3 Н) |
| 83 | 4-[5-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | пирролидин (CAS 123-75-1) | 291 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | циклопропилметанамина (CAS 2516-47-4) | 291 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | (циклопропилметил)амин (CAS 18977-45-2) | 305 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) |
| 86 | 4-(5-{[2-(пирролидин-1-ил)этил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин (CAS 7154-73-6) | 334 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,66-1,79 (м, 4 Н) 2,55-2,62 (м, 4 Н) 2,67-2,77 (м, 2 Н) 3,51-3,64 (м, 2 Н) 6,74 (с, 1 Н) 7,90-8,20 (м, 6 Н) |
| 87 | 4-(5-{[2-(диметиламино)этил]метил}амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | [2-(диметиламино)этил]метиламин (CAS 4543-96-8) | 322 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,23 (с, 6 Н) 2,51-2,56 (скрыт., 2 Н) 3,21 (с, 3 Н) 3,76-3,85 (м, 2 Н) 6,91-7,06 (м, 1 Н) 8,03-8,14 (м, 2 Н) 8,15-8,33 (м, 3 Н) |
| 88 | 4-(5-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | (3-аминопропил)диметиламин (CAS 109-55-7) | 322 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,69-1,81 (м, 2 Н) 2,20 (с, 6 Н) 2,32-2,41 (м, 2 Н) 3,38-3,48 (м, 2 Н) 6,64 (с, 1 Н) 7,95-8,23 (м, 6 Н) |
| 89 | 4-[5-(2-метилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 2-метилпирролидин (CAS 765-38-8) | 305 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,15-1,33 (м, 3 Н) 1,68-1,81 (м, 1 Н) 1,95-2,17 (м, 3 Н) 3,47-3,57 (м, 1 Н) 3,66-3,76 (м, 1 Н) 4,33-4,46 (м, 1 Н) 6,80 (шир. с, 1 Н) 8,05-8,12 (м, 2 Н) 8,19 (с, 1 Н) 8,23-8,31 (м, 2 Н) |
| 90 | 4-[5-(3-метилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 3-метилпирролидин (CAS 34375-89-8) | 305 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,06-1,14 (м, 3 Н) 1,55-1,74 (м, 1 Н) 2,07-2,22 (м, 1 Н) 2,30-2,46 (м, 1 Н) 3,07-3,20 (м, 1 Н) 3,48-3,62 (м, 1 Н) 3,70-3,88 (м, 2 Н) 6,81 (с, 1 Н) 8,04-8,12 (м, 2 Н) 8,20 (с, 1 Н) 8,24-8,32 (м, 2 Н) |

| | | | | | |
|----|--|---|---|-----|--|
| 91 | 4-[5-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 2,5-диметилпирролидин (CAS 3378-71-0) | 319 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 3,3-диметилпирролидин (CAS 3437-30-7) | 319 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 2-циклопропилпирролидин (CAS 383127-81-2) | 331 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |
| 94 | 4-[5-[2-(2-метилпропил)пирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-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-а]пиридин-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-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | циклопропанамин (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) |
| 97 | 4-[5-[3-(2-метилпропил)пирролидин-1-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | 3-(2-метилпропил)пирролидин (CAS 959238-03-0) | 347 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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]пиридин-7-ил)бензонитрил |  | 7-азаспиро[3.5]нонан (CAS 766-34-7) | 345 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |
| 99 | 4-[5-(циклопропил(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензонитрил |  | N-метилциклопропанамина (CAS 5163-20-2) | 291 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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-6-ил}бензонитрил.

Суспензию 5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонической 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, DMSO-d₆) δ м.д. 6,23 (с, 2H) 6,59-6,65 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 1H), 7,98-8,06 (м, 2H), 8,07-8,15 (м, 3H).

MS ES⁺: 236.

Следующие примеры 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 арилгалогенида (0,530 ммоль) в NMP (2 мл) в азоте. Реакцию нагревали до 180°C в течение 2 ч. 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.

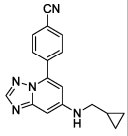
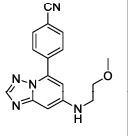
Суспензию Pd₂(dba)₃ (0,01 г, 9,82 мкмоль), Cs₂CO₃ (0,128 г, 0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,010 г, 0,020 ммоль), арилгалогенида (0,196 ммоль) и амина (0,393 ммоль) в диоксане (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 1 ч и затем нагревали 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.

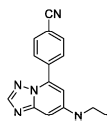
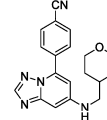
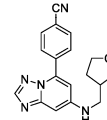
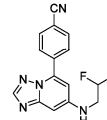
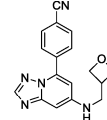
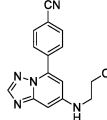
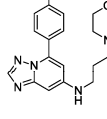
Методика 3.

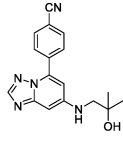
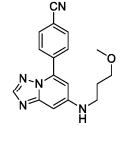
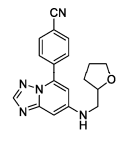
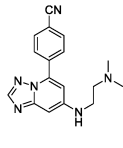
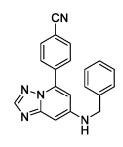
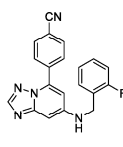
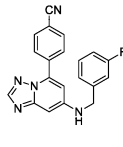
Суспензию арилгалогенида (0,294 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,005 г, 0,024 ммоль), [1,1'-бинафтален]-2-илди-трет-бутилфосфина (0,011 г, 0,029 ммоль), Cs₂CO₃ (0,192 г, 0,589 ммоль) и спирта (0,441 ммоль) в толуоле (1,5 мл) дегазировали и дважды заполнили N₂. Реакцию нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную 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.

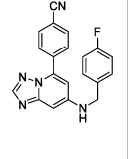
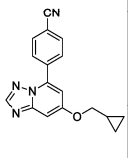
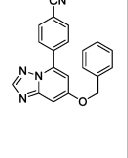
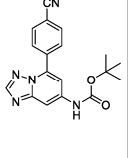
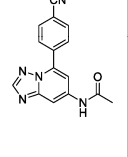
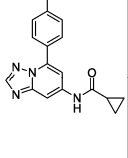
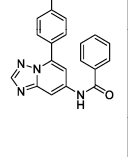
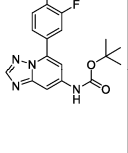
Методика 4.

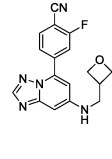
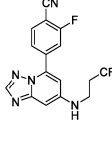
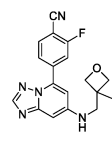
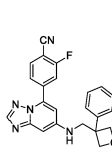
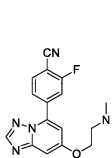
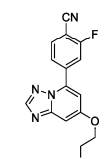
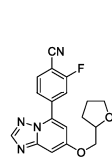
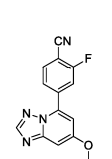
В микроволновую ампулу помещали арилгалогенид (0,393 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,009 г, 0,020 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,036 г, 0,039 ммоль), Cs₂CO₃ (0,384 г, 1,178 ммоль) и карбоксамид (0,471 ммоль). Ампулу запаяли и затем дегазировали и заполнили трижды N₂. Добавили диоксан (2 мл) и реакцию нагревали в микроволновом реакторе при 120°C 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).

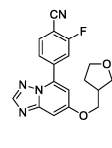
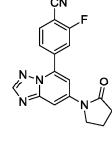
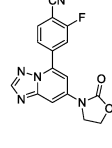
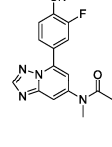
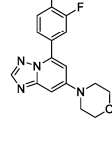
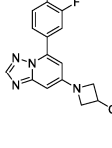
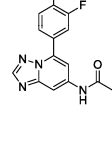
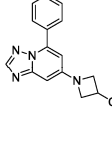
| Пример № | Название соединения | Структура | Исходный арил галогенид | Исходный амин/спирт или амид | Метод | MS ES ⁺ | ¹ H данные ЯМР δ м.д. |
|----------|---|---|--|--------------------------------------|-------|--------------------|--|
| 101 | 4-{7-[(циклопропилметил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | циклопропилметанамин (CAS 2516-47-4) | 1 | 290 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 0,26 (с, 2 H) 0,49-0,56 (м, 2 H) 1,04-1,15 (м, 1 H) 2,96-3,07 (м, 2 H) 6,48-6,58 (м, 1 H) 6,78-6,90 (м, 2 H) 7,99-8,06 (м, 2 H) 8,07-8,14 (м, 3 H) |
| 102 | 4-{7-[(2-метоксиэтил)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-метоксиэтан-1-амин (CAS 109-85-3) | 2 | 294 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 3,37-3,52 (м, 5 H) 3,65-3,75 (м, 2 H) 4,92 (с, 1 H) 6,58-6,78 (м, 2 H) 7,80-7,90 (м, 2 H) 8,02-8,09 (м, 2 H) 8,12 (с, 1 H) |

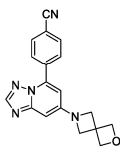
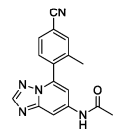
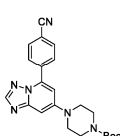
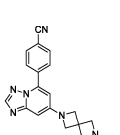
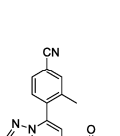
| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|--|---|-----|--|
| 103 | 4-[7-(этиламино)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил |  | 4-(7-хлор-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | этанамин (CAS 75-04-7) | 2 | 264 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ м.д. 1,31-1,39 (м, 3 Н) 3,34-3,41 (м, 2 Н) 5,12-5,21 (м, 1 Н) 6,69-6,74 (м, 1 Н) 6,93-6,98 (м, 1 Н) 7,80-7,88 (м, 2 Н) 7,89-7,97 (м, 2 Н) 8,33 (с, 1 Н) |
| 104 | 4-[7-[(оксан-4-илметил)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) | оксан-4-илметанамин (CAS 130290-79-8) | 2 | 334 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,17-1,38 (м, 2 Н) 1,65-1,75 (м, 2 Н) 1,81-1,95 (м, 1 Н) 3,03-3,10 (м, 2 Н) 3,26-3,31 (м, 2 Н) 3,82-3,95 (м, 2 Н) 6,54-6,62 (м, 1 Н) 6,78-6,89 (м, 2 Н) 7,99-8,06 (м, 2 Н) 8,08-8,15 (м, 3 Н) |
| 105 | 4-[7-[(оксолан-3-илметил)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) | оксолан-3-илметанамин (CAS 165253-31-6) | 2 | 320 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1,57-1,70 (м, 1 Н) 1,97-2,07 (м, 1 Н) 2,53-2,59 (м, 1 Н) 3,05-3,21 (м, 2 Н) 3,43-3,54 (м, 1 Н) 3,61-3,70 (м, 1 Н) 3,73-3,85 (м, 2 Н) 6,57-6,62 (м, 1 Н) 6,80-6,90 (м, 2 Н) 7,99-8,07 (м, 2 Н) 8,09-8,17 (м, 3 Н) |
| 106 | 4-[7-[(2,2-дифторэтил)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) | 2,2-дифторэтан-1-амин (CAS 430-67-1) | 2 | 300 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 3,65-3,79 (м, 2 Н) 6,06-6,37 (м, 1 Н) 6,78-6,85 (м, 1 Н) 6,91-6,97 (м, 1 Н) 6,99-7,08 (м, 1 Н) 8,01-8,06 (м, 2 Н) 8,10-8,15 (м, 2 Н) 8,17 (с, 1 Н) |
| 107 | 4-[7-[(оксетан-3-илметил)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) | оксетан-3-илметанамин (CAS 6246-05-5) | 2 | 306 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 3,22-3,29 (м, 1 Н) 3,44-3,50 (м, 2 Н) 4,31-4,39 (м, 2 Н) 4,66-4,76 (м, 2 Н) 6,59-6,64 (м, 1 Н) 6,79-6,81 (м, 1 Н) 6,85-6,90 (м, 1 Н) 8,00-8,07 (м, 2 Н) 8,08-8,18 (м, 3 Н) |
| 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, DMSO-d ₆) δ м.д. 2,55-2,69 (м, 2 Н) 3,42-3,52 (м, 2 Н) 6,61-6,68 (м, 1 Н) 6,82-6,86 (м, 1 Н) 6,87-6,95 (м, 1 Н) 7,99-8,07 (м, 2 Н) 8,08-8,14 (м, 2 Н) 8,16 (с, 1 Н) |
| 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, DMSO-d ₂) δ м.д. 1,87-2,16 (м, 2 Н) 2,77 (шир. с, 6 Н) 3,38 (шир. с, 2 Н) 3,87 (шир. с, 4 Н) 6,04-6,40 (м, 1 Н) 6,56 (с, 2 Н) 7,81 (д, J=8,34 Гц, 2 Н) 7,98-8,09 (м, 3 Н) |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|--|---|-----|---|
| 110 | 4-(7-[(2-гидроксипропил)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) | 1-амин-2-метилпропан-2-ол (CAS 2854-16-2) | 2 | 308 | ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.д. 1,26-1,38 (м, 6 H) 3,21-3,25 (м, 2 H) 6,61-6,68 (м, 1 H) 6,91-6,95 (м, 1 H) 7,87-7,97 (м, 2 H) 8,08-8,14 (м, 3 H) |
| 111 | 4-(7-[(3-метоксипропил)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-метоксипропан-1-амин (CAS 5332-73-0) | 2 | 308 | ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.д. 1,88-2,04 (м, 2 H) 3,38 (с, 3 H) 3,51-3,59 (м, 2 H) 3,3 (скрыт., 2H) 6,53-6,58 (м, 1 H) 6,76-6,84 (м, 1 H) 7,86-7,96 (м, 2 H) 8,05-8,16 (м, 3 H) |
| 112 | 4-(7-[(оксолан-2-илметил)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) | оксолан-2-илметанамин (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) |
| 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-d 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 (пл, 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-d 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) |
| 115 | 4-(7-[(2-фторфенил)метил]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-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) |
| 116 | 4-(7-[(3-фторфенил)метил]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-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) |

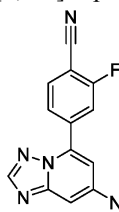
| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|---|---|--------------------------|--|
| 117 | 4-(7-((4-фторфенил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | (4-фторфенил)метанамин (CAS 140-75-0) | 2 | 344 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMS-d ₆) 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-(циклопропилметокси)-[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) | циклопропилметанол (CAS 2516-33-8) | 3 | 291 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMS-d ₆) 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 (с, 1 H) |
| 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, DMS-d ₆) 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 (с, 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- ⁴ Bu) | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-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, 1 H) |
| 121 | N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | ацетамид (CAS 30-35-5) | 4 | 278 | ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d 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 | N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | циклопропилкарбоксамид (CAS 6228-73-5) | 4 | 304 | ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d 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) |
| 123 | N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензамид |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 8) | бензамид (CAS 55-21-0) | 4 | 340 | ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d 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 | трет-бутил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[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 10) | трет-бутилкарбамат (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) |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|---|---|-----|--|
| 125 | 2-фтор-4-(7-{(оксетан-3-илметил)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 10) | оксетан-3-илметанами́н (CAS 6246-05-5) | 2 | 324 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d 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]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) | 3,3,3-трифторпропан-1-амин (CAS 460-39-9) | 2 | 350 | ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d 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) |
| 127 | 2-фтор-4-(7-{(3-метилоксетан-3-ил)метил}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 10) | 3-метилоксетан-3-ил)метанами́н (CAS 153209-97-3) | 2 | 338 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,37 (с, 3 H) 3,39 (д, J=6 Гц, 2 H) 4,29 (д, J=6 Гц, 2 H) 4,45 (д, J=6 Гц, 2 H) 6,70 (д, J=2 Гц, 1 H) 6,80 (м, 1 H) 7,00 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,89-8,02 (м, 1 H) 8,06-8,22 (м, 3 H) |
| 128 | 2-фтор-4-(7-{(3-фенилоксетан-3-ил)метил}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 10) | (3-фенилоксетан-3-ил)метанами́н (CAS 497239-45-9) | 2 | 400 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 3,78 (д, J=6 Гц, 2 H) 4,71-4,87 (м, 4 H) 6,55 (д, J=2 Гц, 1 H) 6,88 (д, J=2 Гц, 1 H) 7,15-7,39 (м, 5 H) 7,84-7,95 (м, 1 H) 8,01-8,15 (м, 3 H) |
| 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, ДМСO-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, ДМСO-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) |
| 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) |

| | | | | | | | |
|-----|--|---|--|--------------------------------------|---|-----|--|
| 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, ДМСO-d 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-d 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) |
| 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, DCM-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) |
| 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, ДМСO-d ₆) δ м.д. 3,37-3,50 (м, 4 H) 3,69-3,88 (м, 4 H) 7,06 (с, 1 H) 7,38 (с, 1 H) 8,08-8,37 (м, 4 H) |
| 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, ДМСO-d ₆) δ м.д. 3,25-3,30 (м, 3 H) 3,81-3,93 (м, 2 H) 4,19-4,31 (м, 2 H) 4,34-4,43 (м, 1 H) 6,51-6,59 (м, 1 H) 6,79-6,86 (м, 1 H) 8,03-8,30 (м, 4 H) |
| 139 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Промежуточный продукт 10) | ацетамид (CAS 30-35-5) | 4 | 296 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 2,16 (с, 3 H) 7,41-7,52 (м, 1 H) 7,92-8,04 (м, 1 H) 8,11-8,28 (м, 3 H) 8,46 (с, 1 H) 10,59 (с, 1 H) |
| 140 | 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 8) | 3-метоксиазетидин (CAS 110925-17-2) | 2 | 306 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 3,28 (с, 3 H) 3,82-3,94 (м, 2 H) 4,21-4,31 (м, 2 H) 4,33-4,45 (м, 1 H) 6,48-6,55 (м, 1 H) 6,68-6,76 (м, 1 H) 8,04 (д, J=8 Гц, 2 H) 8,15-8,25 (м, 3 H) |

| | | | | | | | |
|-----|--|---|--|---|---|-----|--|
| 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 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |
| 143 | трет-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) | трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (CAS 57260-71-6) | 2 | 405 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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 | трет-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) | трет-бутил 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (CAS 1041026-70-3) | 2 | 417 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d 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) |
| 145 | метил N-[5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат |  | 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил (Промежуточный продукт 24) | метилкарбамат (CAS 598-55-0) | 2 | 308 | ¹ Н 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

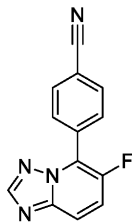


К перемешиваемой суспензии трет-бутил (5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (промежуточный продукт 11, 0,318 г, 0,900 ммоль) в DCM (4 мл) добавили TFA (1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию нагревали до появления конденсации в течение 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×). Органические фазы соединили и концентрировали досуха in vacuo с получением титульного соединения.

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

MS ES⁺: 254.

Пример 147. 4-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил }бензонитрил

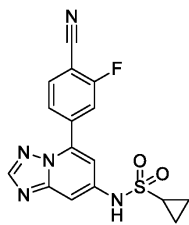


Раствор (Е)-N-(6-(4-цианофенил)-5-фторпиридин-2-ил)-N'-гидроформимида (промежуточный продукт 12, 0,085 г, 0,332 ммоль) в THF (2 мл) обработали TFAA (0,094 мл, 0,663 ммоль). Реакцию нагревали до 40°C в течение 1 ч. Основность реакции повысили NaHCO₃ (насыщ. водн.) и экстрагировали DCM. Органическую фазу 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-d₆) δ м.д. 7,92-8,00 (м, 1H), 8,01-8, 13 (м, 5H), 8,55 (с, 1H).

MS ES⁺: 239.

Пример 148. N-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропансульфонамид

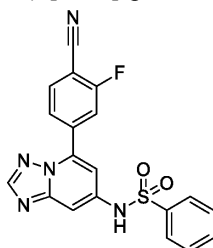


Суспензию K₂CO₃ (0,456 г, 3,30 ммоль), 5-(ди-трет-бутилфосфино)-1',3',5'-трифенил-1'H-1,4'-бипиридола (0,223 г, 0,440 ммоль), [(циннамл)PdCl]₂ (0,064 г, 0,110 ммоль), циклопропансульфонамида (CAS 154350-29-5, 0,400 г, 3,30 ммоль) и 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (промежуточный 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/петролевым эфиром, затем EtOAc 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-d₆) δ м.д. 1,04 (м, 4H), 2,99 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 8,15-8,23 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 10,72 (с, 1H).

MS ES⁺: 358.

Пример 149. N-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]бензенсульфонамид

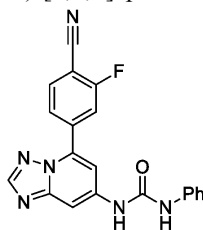


Приготовлено по описанию для N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропансульфонамида (пример 148) из 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (промежуточный продукт 10) и бензенсульфонамида с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,07 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,57 (м, 3H), 7,91 (м, 3H), 8,08-8,17 (м, 2H), 8,31 (с, 1H).

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, DMSO-d_6) δ м.д. 7,04 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 8,03 (м, 2H), 8,11-8,31 (м, 2H), 8,42 (с, 1H) 9,07 (с, 1H) 9,38 (с, 1H).

MS ES⁺: 373.

Следующие примеры с 151 по 175 были выполнены согласно одной из описанных ниже методик.

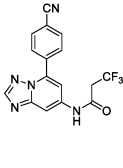
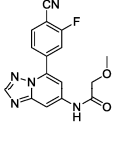
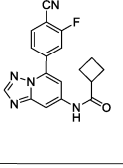
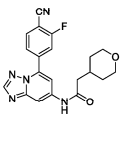
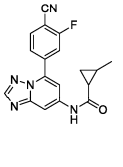
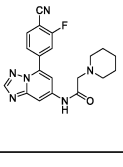
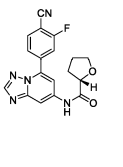
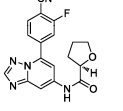
Методика 1.

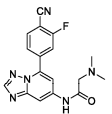
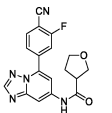
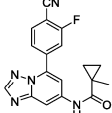
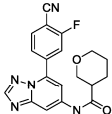
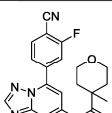
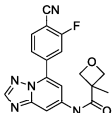
Раствор первичного амина (0,227 ммоль), ТЕА (0,158 мл, 1,136 ммоль) и подходящего хлорангидрида (0,227 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавили еще ТЕА (0,158 мл, 1,136 ммоль) и хлорангидрид (0,454 ммоль) и реакцию перемешивали еще в течение 2 ч. Реакцию вылили 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.

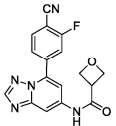
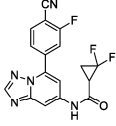
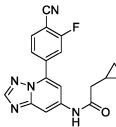
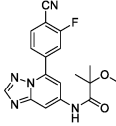
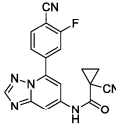
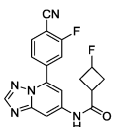
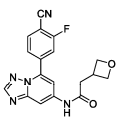
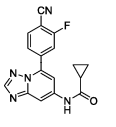
Методика 2.

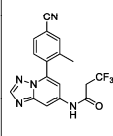
Раствор первичного амина (0,345 ммоль), ТЕА (0,144 мл, 1,036 ммоль) и карбоновой кислоты в DMF (2 мл) обработали ангидридом N-пропилфосфоновой кислоты, циклическим тримером (50% в DMF) (0,407 мл, 0,690 ммоль) и нагревали до 40°C в течение ночи. Реакцию охладили до комнатной температуры, вылили в воду, 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.

| Пример | Название соединения | Структура | Исходный амин | Исходный хлорангидрид/карбоновая кислота | Метод | MS ES ⁺ | ^1H данные ЯМР δ м.д. |
|--------|---|-----------|--|---|-------|--------------------|---|
| 151 | N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3-метоксипропанамид | | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Пример 100) | 3-метоксипропановая кислота (CAS 2544-06-1) | 2 | 322 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,62-2,72 (м, 2 H) 3,27 (с, 3 H) 3,62-3,73 (м, 2 H) 7,42-7,50 (м, 1 H) 8,03-8,09 (м, 2 H) 8,12-8,20 (м, 2 H) 8,22-8,26 (м, 1 H) 8,44 (с, 1 H) 10,59 (с, 1 H) |
| 152 | N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-фенилацетамид | | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (Пример 100) | 2-фенилацетил хлорид (CAS 103-80-0) | 1 | 354 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,76 (с, 2 H) 7,23-7,41 (м, 5 H) 7,45-7,54 (м, 1 H) 8,02-8,11 (м, 2 H) 8,14-8,18 (м, 2 H) 8,20-8,26 (м, 1 H) 8,43 (с, 1 H) 10,80 (с, 1 H) |

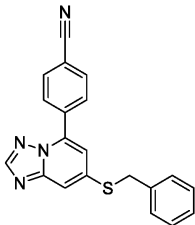
| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|--|---|-----|--|
| 153 | N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-3,3,3- трифторпропан амид |  | 4-(7-амино- [1,2,4]триаз- оло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитр ил (Пример 100) | 3,3,3- трифторпро- паноил хлорид (CAS 41463-83- 6) | 2 | 364 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.л. 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.л. 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) |
| 155 | N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]циклобутан карбоксами д |  | 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.л. 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.л. 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, 1 H) |
| 157 | N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- метилциклопро- пан-1- карбоксами д |  | 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- d ₆) δ м.л. 0,68-0,87 (м, 1 H) 1,05-1,21 (м, 4 H) 1,25-1,48 (м, 1 H) 1,50-1,67 (м, 1 H) 7,53 (с, 1 H) 7,93-8,07 (м, 1 H) 8,08-8,28 (м, 3 H) 8,39-8,55 (м, 1 H) 10,79 (с, 1 H) |
| 158 | N-[5-(4- циано-3- фторфенил)- [1,2,4]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]-2- (пиперидин-1- ил)ацетамид |  | 4-(7-амино- [1,2,4]триаз- оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146) | 2- (пиперидин- 1- ил)уксусна я кислота (CAS 3235- 67-4) | 2 | 379 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.л. 1,36-1,50 (м, 2 H) 1,54-1,70 (м, 4 H) 2,40-2,50 (скрыт., 4H) 3,18 (с, 2 H) 7,75 (с, 1 H) 7,93-8,06 (м, 1 H) 8,15-8,28 (м, 2 H) 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]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]оксолан-2- карбоксами д |  | 4-(7-амино- [1,2,4]триаз- оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146) | (2S)- оксолан-2- карбоновая кислота (CAS 87392-07- 2) | 2 | 352 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.л. 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]триазо- ло[1,5- а]пиридин-7- ил]оксолан-2- карбоксами д |  | 4-(7-амино- [1,2,4]триаз- оло[1,5- а]пиридин-5- ил)-2- фторбензонит рил (Пример 146) | (2R)- оксолан-2- карбоновая кислота (CAS 87392-07- 2) | 2 | 352 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d ₆) δ м.л. 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) |

| | | | | | | |
|-----|--|---|--|---|---|--|
| | а) пиридин-7-ил] оксолан-2-карбоксамид | | фторбензонитрил (Пример 146) | 87392-05-0 | | 3,96-4,10 (м, 1 Н) 4,42-4,59 (м, 1 Н) 7,88 (с, 1 Н) 7,98 - - 8,06 (м, 1 Н) 8,11-8,32 (м, 2 Н) 8,35-8,54 (м, 2 Н) 10,27 (с, 1 Н) |
| 161 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-(диметиламино)ацетамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 2-(диметиламино)уксусная кислота (CAS 1118-68-9) | 2 | 339 ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 2,25-2,35 (м, 6 Н) 3,13-3,22 (м, 2 Н) 7,82 (с, 1 Н) 7,99-8,09 (м, 1 Н) 8,13-8,27 (м, 2 Н) 8,38 (с, 1 Н) 8,43-8,50 (м, 1 Н) 10,35 (с, 1 Н) |
| 162 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил] оксолан-3-карбоксамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | оксолан-3-карбоновая кислота (CAS 89364-31-8) | 2 | 352 ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-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] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота (CAS 6914-76-7) | 2 | 336 ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 0,70-0,80 (м, 2 Н) 1,14-1,25 (м, 2 Н) 1,46 (с, 3 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) |
| 164 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил] оксан-3-карбоксамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | оксан-3-карбоновая кислота (CAS 873397-34-3) | 2 | 366 ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,40-1,88 (м, 4 Н) 1,95-2,12 (м, 1 Н) 2,64-2,77 (м, 1 Н) 3,40-3,53 (м, 1 Н) 3,76-3,92 (м, 1 Н) 3,97-4,08 (м, 1 Н) 7,53 (с, 1 Н) 7,92 - - 8,02 (м, 1 Н) 8,10-8,25 (м, 3 Н) 8,42-8,50 (м, 1 Н) 10,59 (с, 1 Н) |
| 165 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3-метилоксан-3-карбоксамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 4-метилоксан-4-карбоновая кислота (CAS 233276-38-5) | 2 | 380 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,33-1,54 (м, 7 Н) 1,67 (с, 1 Н) 2,10-2,24 (м, 1 Н) 3,47-3,59 (м, 1 Н) 3,86 (м, 1 Н) 7,97 (м, 1 Н) |
| 166 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3-метилоксетан-3-карбоксамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 3-метилоксетан-3-карбоновая кислота (CAS 28562-86-7) | 2 | 352 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 1,66 (с, 3 Н) 4,41 (м, 2 Н) 4,88 (м, 2 Н) 7,58 (м, 1 Н) 8,02 (м, 1 Н) 8,12-8,25 (м, 2 Н) 8,32 (м, 1 Н) 8,49 (с, 1 Н) 10,38 (с, 1 Н) |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|--|---|-----|--|
| 167 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]оксетан-3-карбоксами́д |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | оксетан-3-карбоновая кислота (CAS 114012-41-8) | 2 | 338 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.д. 4,16 (с, 1 H) 4,94 (м, 4 H) 7,85-7,96 (м, 2 H) 8,02 (м, 1 H) 8,22-8,32 (м, 2 H) 8,49 (с, 1 H) 9,32-9,50 (м, 1 H) |
| 168 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксами́д |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (CAS 107873-03-0) | 2 | 358 | ¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ м.д. 1,87-1,99 (м, 1 H) 2,14-2,24 (м, 1 H) 2,79 (м, 1 H) 7,58 (м, 1 H) 7,97-8,02 (м, 2 H) 8,15 (м, 1 H) 8,29 (м, 1 H) 8,40 (с, 1 H) |
| 169 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-циклопропилацетами́д |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 2-циклопропилуксусная кислота (CAS 5239-82-7) | 2 | 336 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.д. 0,37 (м, 2 H) 0,66-0,78 (м, 2 H) 1,11-1,25 (м, 1 H) 2,49 (м, 2 H) 7,83-7,91 (м, 1 H) 7,91-7,97 (м, 1 H) 8,02 (м, 1 H) 8,09 (с, 1 H) 8,25 (м, 1 H) 8,44 (с, 1 H) 9,10 (м, 1 H) |
| 170 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-метокси-2-метилпропанамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 2-метокси-2-метилпропановая кислота (CAS 13836-62-9) | 2 | 354 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DCM-d ₂) δ м.д. 1,52 (с, 6 H) 3,43 (с, 3 H) 7,64 (м, 1 H) 7,82-7,90 (м, 1 H) 7,95 (м, 1 H) 8,05 (м, 1 H) 8,16 (м, 1 H) 8,34 (с, 1 H) 9,00 (м, 1 H) |
| 171 | ид | | | | | | |
| 171 | 1-циано-N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропан-1-карбоксами́д |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 1-цианциклопропан-1-карбоновая кислота (CAS 6914-79-0) | 2 | 347 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,72-1,85 (м, 4 H) 7,72-7,83 (м, 1 H) 7,95-8,09 (м, 1 H) 8,14-8,29 (м, 3 H) 8,51 (с, 1 H) 10,58 (с, 1 H) |
| 172 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3-фторциклобута |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 3-фторциклобутан-1-карбоновая кислота (CAS 122665-96-7) | 2 | 354 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,52-2,72 (скрыт., м, 4 H) 3,25-3,35 (скрыт., м, 1 H) 5,12-5,38 (м, 1 H) 7,46-7,59 (м, 1 H) 7,94-8,05 (м, 1 H) 8,11-8,31 (м, 3 H) 8,47 (с, 1 H) 10,62 (с, 1 H) |
| 173 | N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-(оксетан-3-ил)ацетами́д |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | 2-(оксетан-3-ил)уксусная 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]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропа |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (Пример 146) | циклопропан-1-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) |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|--|--|---|-----|---|
| | нкрбоксамид | | 146) | | | | |
| 175 | N-[5-(4-циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3,3,3-трифторпропанамид |  | 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-Зметилбензонитрил (Пример 209) | 3,3,3-трифторпропаноилхлорид (CAS 41463-83-6) | 1 | 360 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСO-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

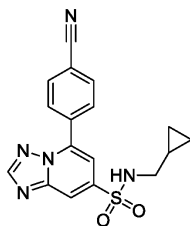


Раствор фенилметанэтиола (CAS 100-53-8, 0,232 мл, 1,963 ммоль) в DMF (5 мл) обработали NaN (60 мас.%, рассеянным в минеральном масле, 0,079 г, 1,963 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавили раствор 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил}бензонитрила (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, ДМСO-d₆) δ м.д. 4,52 (с, 2Н), 7,14-7,44 (м, 4Н), 7,46-7,54 (м, 2Н), 7,74-7,83 (м, 1Н), 7,99-8,10 (м, 2Н), 8,16-8,28 (м, 2Н), 8,46 (с, 1Н).

MS ES⁺: 343.

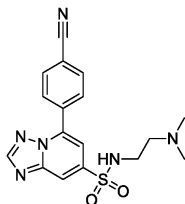
Пример 177. 5-(4-Цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид



К суспензии 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрила (пример 176) (100 мг, 0,292 ммоль) в AcOH (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, ДМСO-d₆) δ м.д. 0,05-0,19 (м, 2Н) 0,28-0,47 (м, 2Н) 0,77-0,98 (м, 1Н), 2,76-2,89 (м, 2Н), 7,68-7,83 (м, 1Н), 8,07-8,32 (м, 5Н), 8,72-8,85 (м, 1Н) MS ES⁺: 354.

Пример 178. 5-(4-Цианофенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид



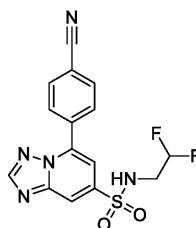
Приготовлено по описанию для 5-(4-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамида (пример 177) из 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрила (пример 176) и N,N-димилэтан-1,2-диамина (CAS 108-00-9) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ м.д. 2,02 (с, 6Н), 2,21-2,37 (м, 2Н), 2,83-3,06 (м, 2Н), 7,67-7,82 (м,

1H), 7,88-8,46 (м, 6H), 8,70-8,92 (м, 1H).

MS ES⁺: 371.

Пример 179. 5-(4-Цианофенил)-N-[2-(диметиламино)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамид

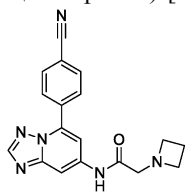


Приготовлено по описанию для 5-(4-цианофенил)-N-(циклопропилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-сульфонамида (пример 177) из 4-[7-(бензилсульфанил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ид]бензонитрила (пример 176) и 2,2-дифторэтан-1-амина (CAS 430-67-1) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 364.

Пример 180. 2-(Азетидин-1-ил)-N-[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

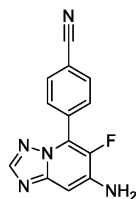


К раствору 2-хлор-N-(5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)ацетамида (промежуточный продукт 13) (70 мг, 0,225 ммоль) и ТЕА (0,047 мл, 0,337 ммоль) в DMF (1 мл) добавили азетидин (CAS 503-29-7, 0,018 мл, 0,269 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию разбавили EtOAc и промыли насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт поместили на сильный катионообменный картридж (SCX-2), промыли MeOH и элюировали раствором 2 М аммоний/MeOH. Элюент концентрировали in vacuo с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 333.

Пример 181. 4-{7-Амино-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ид}бензонитрил

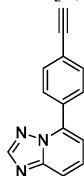


Раствор 5-(4-цианофенил)-6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточный продукт 14, 0,080 г, 0,283 ммоль), DPPA (0,061 мл, 0,283 ммоль), ТЕА (0,059 мл, 0,425 ммоль) и воды (5,11 мкл, 0,283 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали до 90°C в течение 30 мин. Реакцию концентрировали in vacuo и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 254.

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 тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,014 г, 0,012 ммоль) в THF (1 мл), добавили [2-(4-иодофенил)этинил]триметилсилан (0,081 г,

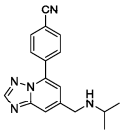
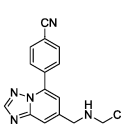
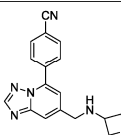
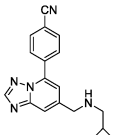
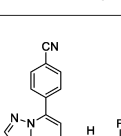
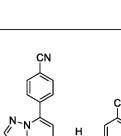
0,269 ммоль). Ампулу дегазировали и продули азотом, запаяли и облучили в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. К перемешиваемой реакционной смеси добавили гидроксид натрия (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь 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.

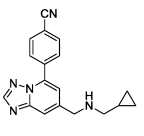
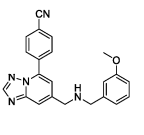
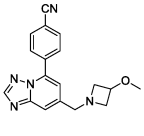
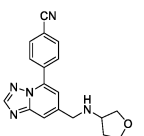
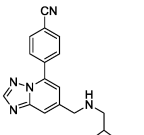
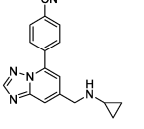
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 4,40 (с, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,69 (д, J=8 Гц, 2H), 7,76-7,84 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 8,06 (д, J=8 Гц, 2H), 8,56 (с, 1H).

MS ES⁺: 220.

Следующие примеры 183-194 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 STAB (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.

| Пример | 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-d 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-d 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-d 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) |
| 186 | 4-(7-([оксетан-3-илметил]амино)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил |  | оксетан-3-илметанамин (CAS 6246-05-5) | 320 | ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d 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-d 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)метанамин (CAS 4152-90-3) | 374 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) |

| | | | | | |
|-----|---|---|---|-----|--|
| 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-d 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- метоксиф енил)мет анамин (CAS 5071-96- 5) | 370 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) |
| 191 | 4-(7-({[(3-метоксиазетидин- 1-ил)метил]- [1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-5- ил)бензонитрил |  | 3- метоксиа зетидин (CAS 110925- 17-2) | 320 | ¹ H ЯМР (300 МГц, Метанол-d 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-d 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) |
| 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-d 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 |  | циклопро панамин (CAS 765-30- 0) | 290 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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 195-200 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 хлорформатного промежуточного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

Этап 2.

Вышеуказанный хлорформат (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 2 М 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 хлорформата в виде белого осадка. Через 10 мин ее отфильтровали и добавили к 28% гидроксиду аммония (6 мл, 17,4 ммоль). Гидроксид натрия (2 М, 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% (2 М 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% (2 М NH₃ в MeOH) в EtOAc, затем обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ с получением титульных соединений.

| Приме р № | 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-а]пиридин-7-ил]карбамат | | циклопропилметанол (CAS 2516-3-8) | 1 | 352 | ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 0,29-0,32 (м, 2 Н) 0,50-0,54 (м, 2 Н) 1,12-1,22 (м, 1 Н) 3,98 (д, J=7 Гц, 2 Н) 7,42 (с, 1 Н) 7,93-7,96 (м, 2 Н) 8,12-8,20 (м, 2 Н) 8,40 (с, 1 Н) 10,45 (с, 1 Н) |
| 196 | 2-метоксиэтил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат | | 2-метоксиэтанол (CAS 109-86-4) | 1 | 356 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 3,26 (с, 3 Н) 3,57-3,58 (м, 2 Н) 4,24-4,25 (м, 2 Н) 7,41 (с, 1 Н) 7,92-7,94 (м, 2 Н) 8,10-8,13 (м, 2 Н) 8,40 (с, 1 Н) 10,50 (с, 1 Н) |
| 197 | 1-метилпиперидин-4-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]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 Н) 2,15-2,30 (м, 2 Н) 2,30 (с, 3 Н) 2,63-2,77 (м, 2 Н) 4,82-4,85 (м, 1 Н) 7,37 (с, 1 Н) 7,62 (с, 1 Н) 7,68-7,73 (м, 1 Н) 7,76-7,79 (м, 1 Н) 7,88 (м, 1 Н) 7,90-8,00 (м, 1 Н) 8,30 (с, 1 Н) |
| 198 | 3-(диметиламино)пропил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]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 Н) 2,27 (с, 6 Н) 2,45 (т, J=7 Гц, 2 Н) 4,29 (т, J=6 Гц, 2 Н) 7,70 (с, 1 Н) 7,73 (с, 1 Н) 7,76-7,83 (м, 1 Н) 7,85-7,90 (м, 1 Н) 7,95-7,98 (м, 1 Н) 8,30 (с, 1 Н) 8,50 (с, 1 Н) |
| 199 | 2-(диметиламино)этил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат | | 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 Н) 2,67 (т, J=5 Гц, 2 Н) 4,37 (т, J=5 Гц, 2 Н) 7,39 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,70 (д, J=2 Гц, 1 Н) 7,74-7,80 (м, 1 Н) 7,80-7,85 (м, 1 Н) 7,87-7,90 (м, 1 Н) 8,20 (с, 1 Н) 8,76 (с, 1 Н) |
| 200 | оксолан-3-ил N-[5-(4-циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]карбамат | | 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 Н) 2,23-2,38 (м, 1 Н) 3,83-4,08 (м, 4 Н) 5,38-5,50 (м, 1 Н) 7,58-7,84 (м, 4 Н) 7,85-7,91 (м, 1 Н) 7,96 (д, J=10 Гц, 1 Н) 8,31 (с, 1 Н) |

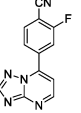
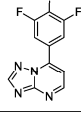
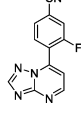
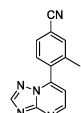
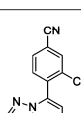
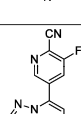
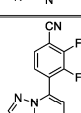
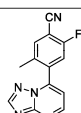
Примеры 201-208 выполнили согласно любой из следующих методик:

Методика 1.

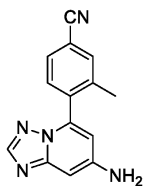
Суспензию [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (промежуточный продукт 16, 0,1 г, 0,647 ммоль), бороновой кислоты (0,841 ммоль), PdCl₂-dppf (37 мг, 45,3 мкмоль) и Na₂CO₃ (0,206 г, 1,94 ммоль) в дегазированном диоксане (4 мл) и воде (3 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, 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 охладил, 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) бороновая кислота (CAS 843663-18-3) | 1 | 240 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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-дифторбензонитрил (CAS 123843-67-4) | 2 | 258 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) бороновая кислота (CAS 1150114-77-4) | 1 | 240 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) |
| 204 | 3-метил-4- {[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}бензонитрил |  | (4-циано-2-метилфенил) бороновая кислота (CAS 126747-14-6) | 1 | 236 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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) бороновая кислота (CAS 677743-50-9) | 1 | 256 | ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d 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-d 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) |
| 207 | 2,3-дифтор-4- {[1,2,4]триазоло[1,5-а]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-а]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-d₆) δ м.д. 1,52 (с, 9 H), 2,10 (с, 3H), 7,15-7,23 (м, 1H), 7,61-7,74 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,92-8,02 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 10,10 (с, 1H).

MS ES⁺: 294 (M^tBu).

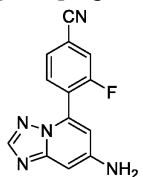
Этап 2.

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

MS ES⁺: 250.

Пример 210. 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-фторбензонитрил

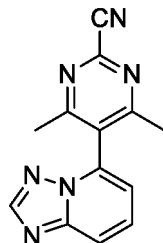


Приготовлено по описанию для 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрила пример 209 из трет-бутил (5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (промежуточный продукт 17) и (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 254.

Пример 211. 4,6-Диметил-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-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, DMSO-d₆) δ м.д. 2,53 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 8,98 (с, 1H).

MS ES⁺: 203.

Этап 2.

Запаянную ампулу, содержащую 5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточный продукт 4, 0,300 г, 0,735 ммоль), иодид меди(I) (7,00 мг, 0,037 ммоль), тетраakis(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 флэш-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.

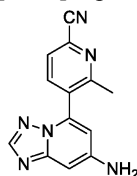
Этап 3.

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, 6H), 7,12-7,25 (м, 1H), 7,71-7,80 (м, 1H), 7,88-7,96 (м, 1H), 8,33 (с, 1H).

MS ES⁺: 251.

Пример 212. 5-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиримидин-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 тетраakis(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-метилпиримидин-2-карбонитрила (CAS 1173897-86-3, 71,5 мг, 0,363 ммоль), тетраakis(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).

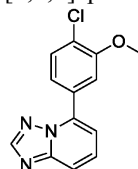
Этап 3.

Раствор трет-бутил (5-(6-циано-2-метилпиримидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (127 мг, 0,362 ммоль) и HCl (4 М 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 2 М NH₃ 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, метанол-d₄) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 6,65-6,70 (м, 1H), 6,72-6,77 (м, 1H), 7,86-7,93 (м, 1H), 7,98-8,13 (м, 2H).

MS ES⁺=251.

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

MS ES⁺: 246.

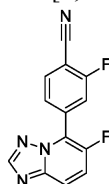
Этап 2.

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 NaHCO₃ (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, ДМСО-d₆) δ м.д. 3,95 (с, 3H), 7,47 (д, J=7 Гц, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,73-7,84 (м, 2H), 7,86-7,95 (м, 1H), 8,56 (с, 1H).

MS ES⁺: 260.

Пример 214. 2-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

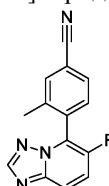


Раствор 6-фтор-5-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 18, 0,095 г, 0,361 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,026 г, 0,036 ммоль), Na₂CO₃ (0,115 г, 1,084 ммоль) и (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 843663-18-3) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) нагревали до 100°C в микроволновом реакторе 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-d₄) δ м.д. 7,84-7,91 (м, 2H), 7,92-8,05 (м, 3H), 8,48 (с, 1H).

MS ES⁺: 257.

Пример 215. 4-{6-Фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил

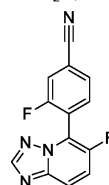


Приготовлено по описанию для 2-фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (пример 214) из 6-фтор-5-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 18) и (4-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (CAS 126747-14-6) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 2,20 (с, 3H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,75-7,81 (м, 1H), 7,86-7,93 (м, 2H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,44 (с, 1H).

MS ES⁺: 253.

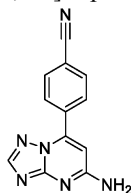
Пример 216. 3-Фтор-4-{6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил



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, 3H), 7,80-7,93 (м, 2H), 8,33 (с, 1H) 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 NaH (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).

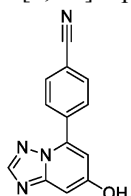
Этап 2.

Раствор трет-бутил (7-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)карбамата (650 мг, 1,933 ммоль) и HCl (4 М 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, 1H), 7,41 (с, 2H), 8,03-8,11 (м, 2H), 8,13-8,21 (м, 3H).

MS ES^+ : 237.

Пример 218. 4-{7-Гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}бензонитрил

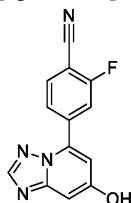


В реакционную ампулу поместили 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрил (промежуточный продукт 8, 0,15 г, 0,589 ммоль), KOH (0,036 г, 0,648 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,022 г, 0,024 ммоль) и ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бибензил]-2-ил)фосфин (CAS 564483-19-8, 0,020 г, 0,047 ммоль). Добавили 1,4-диоксан (0,5 мл) и воду (0,5 мл) и ампулу продули аргоном, запаяли 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 DMSO и очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% муравьиной кислоты) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 6,99 (с, 2H), 8,04 (д, J=8 Гц, 2H), 8,17 (д, J=8 Гц, 2H), 8,29 (с, 1H), 10,75-11,75 (шир. с, 1H).

MS ES^+ : 237.

Пример 219. 2-Фтор-4-{7-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

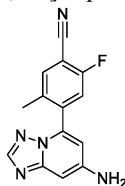


Приготовлено по описанию для 4-{7-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила (пример 218) из 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (промежуточный продукт 10).

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

MS ES $^+$: 255.

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/аcetone (-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 (1,9 М в раствор 2-метилТНЕ, 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 тетра-кис(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 (MgSO $_4$) 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, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,09 (с, 3H), 7,50 (д, J=2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=10 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H).

MS ES $^+$: 287.

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 $_2$ CO $_3$ (0,339 г, 1,039 ммоль) и Pd $_2$ (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-((дифенилметил)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, 3H), 6,70 (д, J=2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2 Гц, 1H), 7,27-7,61 (м, 9 H), 7,71-7,89 (м, 3H), 8,25 (с, 1H).

MS ES $^+$: 432.

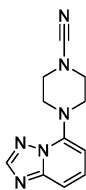
Этап 3.

4-(7-((Дифенилметил)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 (2 М 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 $_2$ CO $_3$ 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, 3H), 6,62 (д, J=2 Гц, 1H) 6,72 (д, J=2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6 Гц, 1 H), 8,05 (с, 1H).

MS ES $^+$: 268.

Пример 221. 4-{{1,2,4}Триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}пиперазин-1-карбонитрил

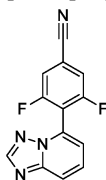


К перемешиваемому раствору 5-(пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 19, 0,100 г, 0,492 ммоль) в DCM (1 мл) добавили NaHCO₃ (0,083 г, 0,984 ммоль) в воде (0,5 мл). Двухфазную смесь быстро перемешивали и к ней добавили цианистый бромид [3,0М в DCM] (0,197 мл, 0,590 ммоль). 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, DMSO-d₆) δ м.д. 3,41-3,59 (м, 8 H), 6,63 (д, J=8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8 Гц, 1H), 7,59-7,68 (м, 1H), 8,48 (с, 1H).

MS ES⁺: 229.

Пример 222. 3,5-Дифтор-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}бензонитрил

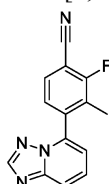


Запаянную ампулу, содержащую 5-(триметилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (промежуточный продукт 20, 0,15 г, 0,532 ммоль), иодид меди(I) (0,005 г, 0,027 ммоль), тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,031 г, 0,027 ммоль) и 4-бром-3,5-дифторбензонитрил (CAS 123688-59-5, 0,128 г, 0,585 ммоль), растворенные в NMP (2 мл), облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь обработали (водн.) раствором KF (10 мас.%) 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, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 8,30 (с, 1H).

MS ES⁺: 257.

Пример 223. 2-Фтор-3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрил

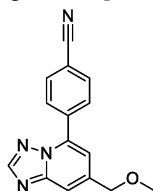


Приготовлено по описанию для 3,5-дифтор-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}бензонитрила пример 222 из 5-(триметилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 20) и 4-бром-2-фтор-3-метилбензонитрила (CAS 1114546-30-3).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м.д. 2,05 (д, J=2 Гц, 3H), 7,12 (д, J=7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8 Гц, 1H), 7,66-7,80 (м, 2H), 7,83-7,90 (м, 1H), 8,31 (с, 1H).

MS ES⁺: 253.

Пример 224. 4-[7-(Метоксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил



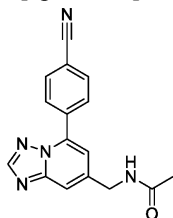
К раствору 4-(7-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (пример 39, 0,107 г, 0,428 ммоль) в сухом THF (2,5 мл) в азоте добавили гидрид натрия, 60 мас.%, в минеральном масле (0,026 г, 0,641 ммоль). Через 10 мин добавили иодометан (0,040 мл, 0,641 ммоль) и реакцию перемешивали при 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, ДМСО- d_6) δ м.д. 3,41 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 7,37-7,46 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,23 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,55 (с, 1H).

MS ES $^+$: 265.

Пример 225. N-{[5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}ацетамид

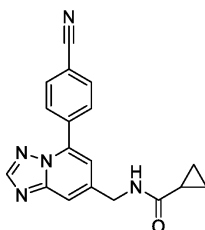


Раствор 4-(7-(аминометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (промежуточный продукт 21, 0,040 г, 0,160 ммоль) и TEA (0,067 мл, 0,481 ммоль) в DCM (2,0 мл) обработали ацетилхлоридом (0,034 мл, 0,481 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нанесли на картридж Strata, заправленный DCM. В результате элюирования 0,5 М NH_3 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, 3H), 4,47 (д, $J=6$ Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J=9$ Гц, 2H), 8,53 (с, 2H).

MS ES $^+$: 292.

Пример 226. N-{[5-(4-Цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}циклопропан-карбоксамид

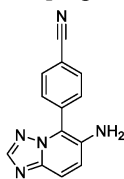


Приготовлено по описанию для N-{[5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]метил}ацетамида пример 225 из промежуточного продукта 21 и циклопропил карбонил хлорида (CAS 4023-34-1).

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

MS ES $^+$: 318.

Пример 227. 4-{6-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-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), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,185 г, 0,202 ммоль), Cs_2CO_3 (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, 9H), 6,57-6,71 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,70-7,78 (м, 1H), 8,31 (с, 1H) 9,14-9,25 (м, 1H).

MS ES $^+$: 179 (M- ^tBu).

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 NaHCO_3 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.

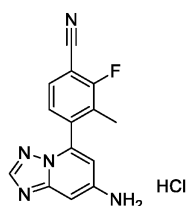
Этап 3.

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), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,025 г, 0,034 ммоль) и Na_2CO_3 (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, DMSO-d_6) δ м.д. 5,17 (с, 2H), 7,38 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,01 (д, $J=8$ Гц, 2H), 8,14 (с, 1H).

MS ES^+ : 236.

Пример 228. 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорид

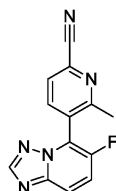


Приготовлено по описанию для примера 2209 (4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрила) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 2) и 4-бром-2-фтор-3-метилбензонитрила (CAS 1114546-30-3) без свободного основания титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,08 (д, $J=2$ Гц, 3H), 6,77-6,85 (м, 2H), 7,22 (с, 2H), 7,48-7,58 (м, 1H), 7,93-8,03 (м, 1H), 8,76 (с, 1H).

MS ES^+ : 268.

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), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,056 г, 0,076 ммоль) и Na_2CO_3 (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.

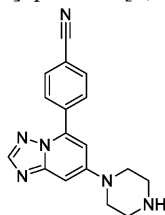
Раствор 3-(6-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-метилпиридин-1-оксида (0,055 г, 0,225 ммоль), TMS-CN (0,091 мл, 0,676 ммоль) и TEA (0,063 мл, 0,450 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до 110°C в течение 3 дней. Реакцию охладили до комнатной температуры и разделили между DCM и водой. Водную 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 соедине-

ния.

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

MS ES⁺: 254.

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.

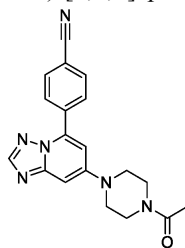
Этап 2.

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, 4 M 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.) NaHCO₃ 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 2 M NH₃ в MeOH. Полученный остаток очистили обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% амиака) с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 305.

Пример 231. 4-[7-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]бензонитрил

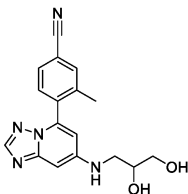


Раствор 4-(7-(пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)бензонитрила (пример 230, 0,095 г, 0,312 ммоль) и TEA (0,087 мл, 0,624 ммоль) в сухом DCM (3,121 мл) в азоте обработали ацетилхлоридом (0,044 мл, 0,624 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию нанесли на картридж Strata и сначала элюировали EtOH, затем 1:1 2 M NH₃ 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, CD₃CN) δ м.д. 2,09 (с, 3H), 3,35-3,50 (м, 4H), 3,62-3,74 (м, 4H), 6,94 (д, J=3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8 Гц, 2H), 8,11-8,17 (м, 3H).

MS ES⁺: 347.

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.

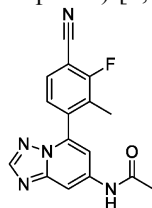
Этап 2.

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

MS ES⁺: 324.

Пример 233. N-[5-(4-Циано-3-фтор-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

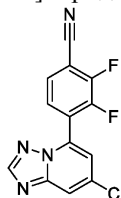


Суспензию 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фтор-3-метилбензонитрил гидрохлорида (пример 228, 96 мг, 0,316 ммоль) в DCM (5 мл) и пиридина (0,5 мл, 6,18 ммоль) охладили во льду. По каплям добавили ацетилхлорид (0,034 мл, 0,474 ммоль). Реакции дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Смесь концентрировали in vacuo, затем добавили 2 N 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-d₆) δ м.д. 1,97-2,09 (м, 3H), 2,16 (с, 3H), 7,26 (д, J=2 Гц, 1H), 7,51-7,61 (м, 1H), 7,92-8,03 (м, 1H), 8,25 (д, J=2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,59 (с, 1H).

MS: ES⁺: 310.

Пример 234. 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрил



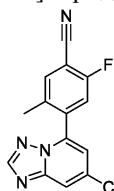
Высушенной в печи колбе дали остыть в N₂, затем наполнили ее 4-бром-2,3-дифторбензонитрилом (CAS: 126163-58-4, 0,488 г, 2,239 ммоль) и продули азотом. Добавили THF (1 мл) и раствор охладили в смеси лед/соль. Медленно добавляли хлорид изопропилмагния лития (раствор THF) (1,894 мл, 2,462 ммоль). Реакцию 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 тетракис(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 (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очистили флэш-хроматографией (0-40% EtOAc в петролейном эфире на SiO₂) с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,68 (д, J=2 Гц, 1H), 7,82-7,93 (м, 1H), 8,00-8,09 (м, 1H), 8,31 (д, J=2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H).

MS ES⁺: 291.

Пример 235. 4-{7-Хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2-фтор-5-метилбензонитрил

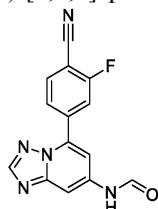


Приготовлено по описанию для примера 234 (4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрила) из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 2) и 4-бром-2-фтор-5-метилбензонитрила (CAS 916792-13-7).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,09 (с, 3H), 7,50 (д, J=2 Гц, 1H), 7,75-7,83 (м, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 8,24 (д, J=2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H).

MS ES⁺: 287.

Пример 236. N-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]формамид

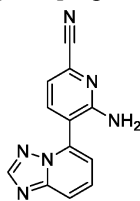


К перемешиваемому уксусному ангидриду (0,324 мл, 3,44 ммоль) добавили по каплям муравьиную кислоту (0,161 мл, 4,19 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в запаянной ампуле в течение 2 ч. Реакционную смесь охладил в льду и к перемешиваемой смеси добавили 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрил (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, DMSO-d₆) δ м.д. 7,49 (д, J=2 Гц, 1H), 7,95-8,25 (м, 4H), 8,45-8,55 (м, 2H), 10,6-10,9 (шир. м, 1H).

MS ES⁺: 282.

Пример 237. 6-Амино-5-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}пиридин-2-карбонитрил



Этап 1.

В запаянную ампулу, содержащую иодид меди(I) (0,004 г, 0,019 ммоль), тетраakis(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-амин.

MS ES⁺: 246.

Этап 2.

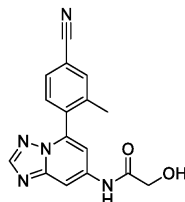
Суспензию/раствор 3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-6-хлорпиридин-2-амин (0,044 г, 0,179 ммоль), дицианоцинк (0,021 г, 0,179 ммоль), цинка (0,001 г, 0,021 ммоль), dppf (0,008 г, 0,014 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,006 мг, 7,16 мкмоль) в DMA (4 мл) облучали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 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, 2H), 7,21-7,30 (м, 2H), 7,70-7,80 (м, 2H) 7,89-7,95 (м, 1H), 8,46 (с, 1H).

MS ES $^+$: 237.

Пример 238. N-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-2-гидроксиацетамид

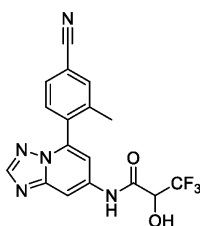


К перемешиваемому раствору 2-хлор-2-оксоэтилацетата (CAS 13831-31-7, 0,086 мл, 0,802 ммоль) в NMP (2 мл) добавили 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил (пример 209, 0,100 г, 0,401 ммоль) и пиридин (0,130 мл, 1,605 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* (для удаления излишка пиридина) и поместили на заранее уравновешенный картридж SCX-2. Ее промыли MeOH и элюировали 2 M NH $_3$ 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, 3H), 4,10 (д, J=3 Гц, 2H), 5,87 (с, 1H), 7,55 (д, J=2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,32-8,44 (м, 2H), 10,35 (с, 1H).

MS ES $^+$: 308.

Пример 239. N-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид

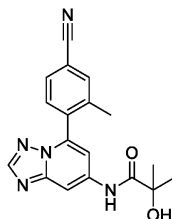


К перемешиваемому раствору 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропановой кислоты (CAS 684-07-1, 0,116 г, 0,802 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавили трифосген (0,286 г, 0,963 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в азоте при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавили активированный уголь (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, 3H), 4,82-4,98 (м, 1H), 7,58 (д, J=2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,34-8,43 (м, 2H), 10,75 (с, 1H).

MS ES $^+$: 376.

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.

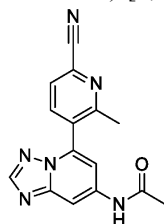
Этап 2.

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, 6H), 2,15 (с, 3H), 3,94 (с, 1H), 7,26 (д, J=2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,31 (д, J=2 Гц, 1H), 9,34 (с, 1H).

MS ES⁺: 336.

Пример 241. N-[5-(6-Циано-2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

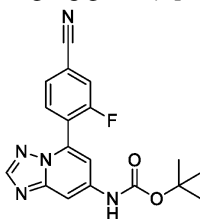


Смесь 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (пример 20, 2,38 г, 8,82 ммоль), ацетамида (CAS 30-35-5, 1,043 г, 17,65 ммоль), Cs₂CO₃ (5,75 г, 17,65 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,323 г, 0,353 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,337 г, 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-d₆) δ м.д. 2,16 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 7,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,07-8,13 (м, 1H), 8,17-8,24 (м, 1H), 8,26 (д, J=2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 10,61 (с, 1H).

MS ES⁺: 293.

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.

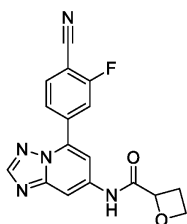
Этап 2.

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, 9H), 7,08 (шир. с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,84-7,97 (м, 2H), 8,25 (с, 1H).

MS ES⁺: 354.

Пример 243. N-[5-(4-Циано-3-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]оксетан-2-карбоксамид

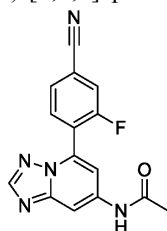


Раствор 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-2-фторбензонитрила (пример 146, 0,100 г, 0,395 ммоль), ТЕА (0,110 мл, 0,790 ммоль), НАТУ (0,180 г, 0,474 ммоль) и оксетан-2-карбоновой кислоты (CAS 864373-47-7, 0,048 г, 0,474 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 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, DMSO-d_6) δ м.д. 2,61-2,75 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 1H), 4,62-4,76 (м, 2H), 5,13-5,25 (м, 1H), 7,92 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,01-8,09 (м, 1H), 8,15-8,27 (м, 2H), 8,44 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,54 (с, 1H).

MS ES^+ : 338.

Пример 244. N-[5-(4-Циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

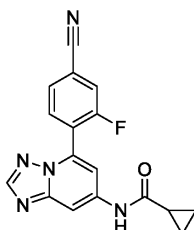


Приготовлено по описанию для примера 242 из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 2), (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) и ацетамида (CAS 30-35-5) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,15 (с, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,91-8,05 (м, 2H), 8,14 (д, $J=10$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H).

MS ES^+ : 296.

Пример 245. N-[5-(4-Циано-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид

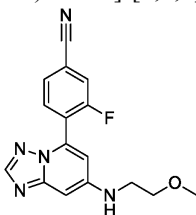


Приготовлено по описанию для примера 242 из 5,7-дихлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (промежуточный продукт 2), (4-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (CAS 1150114-77-4) и циклопропанкарбоксамид (CAS 6228-73-5) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 0,85-0,96 (м, 4H), 1,80-1,89 (м, 1H), 7,45 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,92-7,97 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,14 (д, $J=10$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 10,88 (с, 1H).

MS ES^+ : 322.

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.

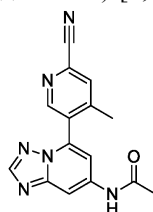
Этап 2.

Суспензию 4-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-фторбензонитрила (0,15 г, 0,550 ммоль), 2-метоксигетанамина (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, DMSO-d₆) δ м.д. 3,32-3,39 (м, 5H), 3,53-3,58 (м, 2H), 6,62 (д, J=2 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2 Гц, 1H), 6,84-6,90 (м, 1H), 7,87-7,98 (м, 2H), 8,03-8,14 (м, 2H).

MS ES⁺: 312.

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 DMSO (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.

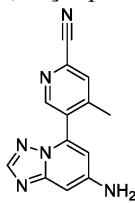
Этап 3.

В запаянной ампуле дегазировали (циклы вакуум/азот) смесь 5-(7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-4-метилпиридин-2-карбонитрила (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, DMSO-d₆) δ м.д. 2,16 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 7,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 10,62 (с, 1H).

MS ES⁺: 293.

Пример 248. 5-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-4-метилпиридин-2-карбонитрил

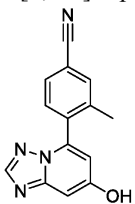


Смесь N-(5-(6-циано-4-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)ацетамида (пример 247) (0,050 г, 0,171 ммоль), 2 М HCl (0,257 мл, 0,513 ммоль) и этанола (0,342 мл) облучали при 80°C в течение 80 мин. Основность реакции повысили насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали DCM, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo* с образованием титульного соединения.

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

MS ES⁺: 251.

Пример 249. 4-{7-Гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-3-метилбензонитрил

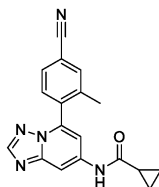


К раствору KOH (0,034 г, 0,614 ммоль) в воде (0,500 мл) и 1,4-диоксане (0,5 мл) добавили 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрил (промежуточный продукт 24) (0,15 г, 0,558 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,021 г, 0,045 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,020 г, 0,022 ммоль). Ампулу продули азотом, запаяли и облучили в микроволновом реакторе при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавили ДМСО (3 мл) и нейтрализовали (pH~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-d₆) δ м.д. 2,10 (с, 3H), 6,76 (д, J=2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 11,06 (шир. с, 1H).

MS ES⁺: 251.

Пример 250. N-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид

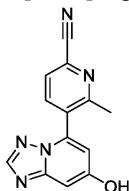


Раствор/суспензию 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрила (промежуточный продукт 24) (0,2 г, 0,744 ммоль), циклопропанкарбоксамид (CAS 6228-73-5, 0,317 г, 3,72 ммоль), карбоната цезия (0,485 г, 1,489 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,034 г, 0,037 ммоль) и дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (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-d₆) δ м.д. 0,80-0,95 (м, 4H), 1,75-1,88 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 7,25 (д, J=2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,22 (д, J=2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 10,84 (с, 1H).

MS ES⁺: 318.

Пример 251. 5-{7-Гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрил

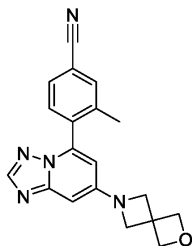


Смесь 5-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (пример 20) (0,097 г, 0,360 ммоль), КОН (0,022 г, 0,396 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,013 г, 0,014 ммоль) и ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,014 г, 0,029 ммоль) в диоксане (0,9 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-d₆) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 6,88 (д, J=2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2 Гц, 1H), 8,04-8,12 (м, 1H), 8,13-8,20 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 11,22 (шир. с, 1H).

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

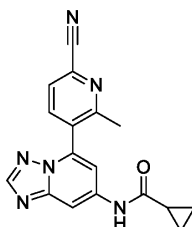


Реакционную ампулу с 4-{7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-метилбензонитрилом (промежуточный продукт 24) (0,150 г, 0,558 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан гемиоксалатом (CAS 174-78-7, 0,121 г, 0,419 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,026 г, 0,028 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином (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-d₆) δ м.д. 2,09 (с, 3H), 4,19 (с, 4H), 4,74 (с, 4H), 6,51 (с, 2H), 7,60 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).

MS ES⁺: 332.

Пример 253. N-[5-(6-Циано-2-метилпиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксамид

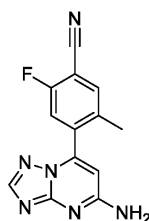


Суспензию 5-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-6-метилпиридин-2-карбонитрила (пример 212) (0,22 г, 0,879 ммоль) в DCM (9 мл) обработали хлоридом циклопропанкарбонила (CAS 4023-34-1, 0,160 мл, 1,758 ммоль) и TEA (0,368 мл, 2,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в азоте в течение 3 ч. Реакцию концентрировали, разбавили EtOAc, промыли последовательно раствором бикарбоната натрия, 0,2 M 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-d₆) δ м.д. 0,85-0,95 (м, 4H), 1,78-1,90 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 7,34 (д, J=2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8 Гц, 1H), 8,17-8,27 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 10,87 (с, 1H).

MS ES⁺: 319.

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) (0,17 0 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 2 М 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.

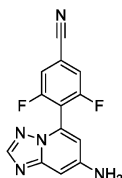
Этап 3.

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

MS ES⁺: 269.

Пример 255. 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил}-3,5-дифторбензонитрил

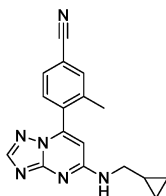


Запаянную ампулу, содержащую трет-бутил (5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)карбамат (промежуточный продукт 25, 0,3 г, 0,573 ммоль), иодид меди (I) (0,005 г, 0,029 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,033 г, 0,029 ммоль) и 4-бром-3,5-дифторбензонитрил (CAS 123688-59-5, 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 мас.%, 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, DMSO-d₆) δ м.д. 6,35 (с, 2H), 6,68 (д, J=2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2 Гц, 1H), 8,01-8,12 (м, 3H).

MS ES⁺: 272.

Пример 256. 4-{5-[(Циклопропилметил)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), Na_2CO_3 (0,589 г, 5,56 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ Аддукта (0,432 г, 0,529 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) продули N_2 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 использо- вали на следующем этапе.

MS ES⁺: 270,2.

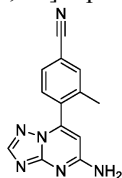
Этап 2.

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 ацето- нитриле (9 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo*, и полученный оста- ток очистили флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в петролейном эфире на основном силикагеле). По- лученный остаток растерли с EtOAc, отфильтровали и высушили с образованием титульного соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ м.д. 0,25-0,38 (м, 2H), 0,47-0,65 (м, 2H), 1,15 (шир. с, 1H), 2,23 (с, 3H), 3,27-3,43 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 6,41 (шир. с, 1H), 7,57 (д, J=8 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 2H), 7,97 (с, 1H).

MS ES⁺: 305.

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), Na_2CO_3 (0,589 г, 5,56 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ Аддукта (0,432 г, 0,529 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) продули N_2 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 использо- вали 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 ацето- нитриле (9 мл) нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали *in vacuo* и полученный оста- ток 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.

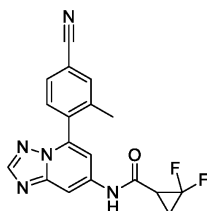
Этап 3.

Раствор 4-(5-{{(4-метоксифенил)метил}амино}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилбен- зонитрила (0,8 г, 2,160 ммоль) в TFA (2 мл, 26,0 ммоль) нагревали до 60°C в течение 24 ч. Реакцию кон- центрировали *in vacuo* и полученный остаток разделили между EtOAc и насыщенным раствором бикар- боната. Органическое вещество собрали, высушили (фазовый сепаратор) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растерли с DCM, отфильтровали и высушили. Полученный остаток очистили обра- щенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% аммиака) с образо- ванием титульного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 2,27 (с, 3H), 6,47 (с, 1H), 7,63 (д, J=8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,08 (с, 1H).

MS ES⁺: 251.

Пример 258. N-[5-(4-Циано-2-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,2-дифторцикло- пропан-1-карбоксамид

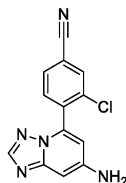


Раствор 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (CAS 107873-03-0, 0,256 г, 2,100 ммоль), 4-(7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-3-метилбензонитрил гидрохлорида (хлористоводородной соли примера 209, 0,500 г, 1,750 ммоль) и ТЕА (0,976 мл, 7,00 ммоль) в NMP (4 мл) обработали ангидридом N-пропилфосфоновой кислоты, циклическим тримером (50 мас.%, 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, DMSO-d_6) δ м.д. 2,02-2,15 (м, 5H), 2,82-2,96 (м, 1H), 7,22 (д, J=2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,22 (д, J=2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 11,06 (с, 1H).

MS ES^+ : 354.

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 N_2 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% NH_4OH 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.

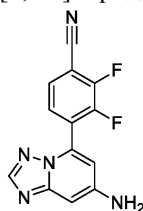
Этап 2.

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 (4 М 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, DMSO-d_6) δ м.д. 6,27 (с, 2H), 6,55-6,67 (м, 2H), 7,84 (д, J=8 Гц, 1H), 7,99-8,06 (м, 2H), 8,29 (д, J=1 Гц, 1H).

MS ES^+ : 270.

Пример 260. 4-{7-Амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-2,3-дифторбензонитрил

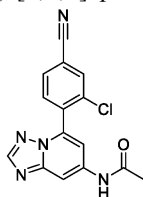


Приготовлено по описанию для 4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3,5-дифторбензонитрила (пример 255) из трет-бутил (5-(трибутилстаннил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбамата (промежуточный продукт 25) и 4-бром-2,3-дифторбензонитрил (CAS 126163-58-4) с образованием титульного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 6,34 (с, 2H), 6,66 (д, J=2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2 Гц, 1H), 7,72-7,82 (м, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 8,08 (с, 1H).

MS ES^+ : 272.

Пример 261. N-[5-(2-Хлор-4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил]ацетамид

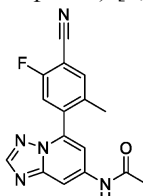


Раствор 4-{7-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил}-3-хлорбензонитрила (пример 259, 0,063 г, 0,234 ммоль) и ТЕА (0,065 мл, 0,467 ммоль) в DMF (1 мл) обработали AcCl (0,033 мл, 0,467 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили еще ТЕА (0,065 мл, 0,467 ммоль) и AcCl (0,033 мл, 0,467 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Добавили еще ТЕА (0,185 мл) и AcCl (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, ДМСО- d_6) δ м.д. 2,16 (с, 3H), 7,30 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,04-8,11 (м, 1H), 8,25 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,31-8,39 (м, 2H), 10,60 (с, 1H).

MS ES $^+$ =312.

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 AcCl (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, 3H), 2,16 (с, 3H), 7,24 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=10$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=7$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,59 (с, 1H).

MS ES $^+$: 310.

3. Биологическая эффективность соединений изобретения.

Ферментный анализ PHD1.

Значения IC_{50} 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 1 мкМ) 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 1 мкМ сульфата железа(II) (FeSO_4). Реакцию проводили путем предварительной инкубации энзима PHD1 в присутствии соединения изобретения в течение 60 мин 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 IC_{50} . Значения IC_{50} для соединений примеров приведены в таблице.

Результаты.

| № Прим. | ТС ₅₀ (нм) | № Прим. | ТС ₅₀ (нм) | № Прим. | ТС ₅₀ (нм) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 1 | 677 | 2 | 54 | 3 | 34 |
| 4 | 39 | 5 | 10 | 6 | 34 |
| 7 | 50 | 8 | 74 | 9 | 307 |
| 10 | 3890 | 11 | 1874 | 12 | 452 |
| 13 | 829 | 14 | 272 | 15 | 171 |
| 16 | 3941 | 17 | 2156 | 18 | 460 |
| 19 | 665 | 20 | 1955 | 21 | 84 |
| 22 | 1283 | 23 | 67 | 24 | 99 |
| 25 | 56 | 26 | 197 | 27 | 1400 |
| 28 | 93 | 29 | 145 | 30 | 136 |
| 31 | 141 | 32 | 506 | 33 | 6109 |
| 34 | 223 | 35 | 58 | 36 | 67 |
| 37 | 280 | 38 | 543 | 39 | 223 |
| 40 | 323 | 41 | 459 | 42 | 138 |
| 43 | 1840 | 44 | 1760 | 45 | 755 |
| 46 | 1949 | 47 | 470 | 48 | 206 |
| 49 | 366 | 50 | 927 | 51 | 978 |
| 52 | 531 | 53 | 387 | 54 | 730 |
| 55 | 307 | 56 | 167 | 57 | 445 |
| 58 | 145 | 59 | 269 | 60 | 377 |
| 61 | 392 | 62 | 490 | 63 | 714 |
| 64 | 669 | 65 | 551 | 66 | 613 |
| 67 | 103 | 68 | 1885 | 69 | 1114 |
| 70 | 607 | 71 | 904 | 72 | 5086 |
| 73 | 5436 | 74 | 184 | 75 | 2158 |
| 76 | 969 | 77 | 2043 | 78 | 1833 |
| 79 | 275 | 80 | 3000 | 81 | 884 |
| 82 | 11 | 83 | 406 | 84 | 5 |
| 85 | 164 | 86 | 2108 | 87 | 119 |
| 88 | 29 | 89 | 360 | 90 | 574 |
| 91 | 2448 | 92 | 792 | 93 | 129 |
| 94 | 238 | 95 | 61 | 96 | 32 |
| 97 | 115 | 98 | 427 | 99 | 435 |
| 100 | 13 | 101 | 9 | 102 | 34 |
| 103 | 25 | 104 | 37 | 105 | 25 |
| 106 | 10 | 107 | 5 | 108 | 9 |
| 109 | 77 | 110 | 166 | 111 | 247 |
| 112 | 20 | 113 | 8 | 114 | 33 |

035739

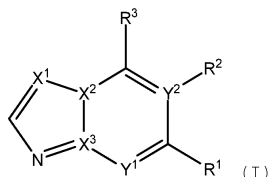
| | | | | | |
|-----|------|-----|------|-----|------|
| 115 | 13 | 116 | 29 | 117 | 5 |
| 118 | 54 | 119 | 49 | 120 | 52 |
| 121 | 8 | 122 | 70 | 123 | 151 |
| 124 | 49 | 125 | 208 | 126 | 53 |
| 127 | 47 | 128 | 215 | 129 | 299 |
| 130 | 139 | 131 | 168 | 132 | 480 |
| 133 | 2300 | 134 | 229 | 135 | 240 |
| 136 | 3223 | 137 | 145 | 138 | 170 |
| 139 | 77 | 140 | 151 | 141 | 115 |
| 142 | 72 | 143 | 437 | 144 | 145 |
| 145 | 66 | 146 | 27 | 147 | 461 |
| 148 | 126 | 149 | 252 | 150 | 12 |
| 151 | 47 | 152 | 42 | 153 | 28 |
| 154 | 490 | 155 | 130 | 156 | 129 |
| 157 | 57 | 158 | 91 | 159 | 147 |
| 160 | 248 | 161 | 123 | 162 | 117 |
| 163 | 88 | 164 | 131 | 165 | 650 |
| 166 | 630 | 167 | 225 | 168 | 218 |
| 169 | 49 | 170 | 3017 | 171 | 58 |
| 172 | 220 | 173 | 63 | 174 | 34 |
| 175 | 143 | 176 | 40 | 177 | 6900 |
| 178 | 4000 | 179 | 3300 | 180 | 79 |
| 181 | 325 | 182 | 5400 | 183 | 1500 |
| 184 | 870 | 185 | 3794 | 186 | 1400 |
| 187 | 1400 | 188 | 800 | 189 | 1300 |
| 190 | 1700 | 191 | 2900 | 192 | 1300 |
| 193 | 4800 | 194 | 2300 | 195 | 14 |
| 196 | 190 | 197 | 53 | 198 | 109 |
| 199 | 111 | 200 | 79 | 201 | 1125 |
| 202 | 4475 | 203 | 1109 | 204 | 468 |
| 205 | 970 | 206 | 3623 | 207 | 2663 |
| 208 | 2531 | 209 | 88 | 210 | 36 |
| 211 | 25 | 212 | 79 | 213 | 7142 |

| | | | | | |
|-----|------|-----|------|-----|------|
| 214 | 632 | 215 | 953 | 216 | 997 |
| 217 | 376 | 218 | 233 | 219 | 30 |
| 220 | 73 | 221 | 1796 | 222 | 161 |
| 223 | 52 | 224 | 3093 | 225 | 1647 |
| 226 | 135 | 227 | 774 | 228 | 68 |
| 229 | 3661 | 230 | 925 | 231 | 199 |
| 232 | 74 | 233 | 69 | 234 | 2113 |
| 235 | 1690 | 236 | 65 | 237 | 89 |
| 238 | 96 | 239 | 333 | 240 | 460 |
| 241 | 152 | 242 | 381 | 243 | 1286 |
| 244 | 131 | 245 | 107 | 246 | 65 |
| 247 | 80 | 248 | 35 | 249 | 27 |
| 250 | 88 | 251 | 17 | 252 | 1130 |
| 253 | 216 | 254 | 751 | 255 | 157 |
| 256 | 92 | 257 | 165 | 258 | 152 |
| 259 | 205 | 260 | 29 | 261 | 96 |
| 262 | 108 | | | | |

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 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 алкоксиC₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -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 или 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 обозначает 0 или 1;

p обозначает 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 гетероцикл или незамещенный или замещенный по меньшей мере одним C₁-C₆ алкилом;

каждый R⁵ и R⁶ независимо представляет 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 гетероцикла, причем каждый из арильного, гетероарильного и гетероциклического 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 гетероцикл или, причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической 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 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;

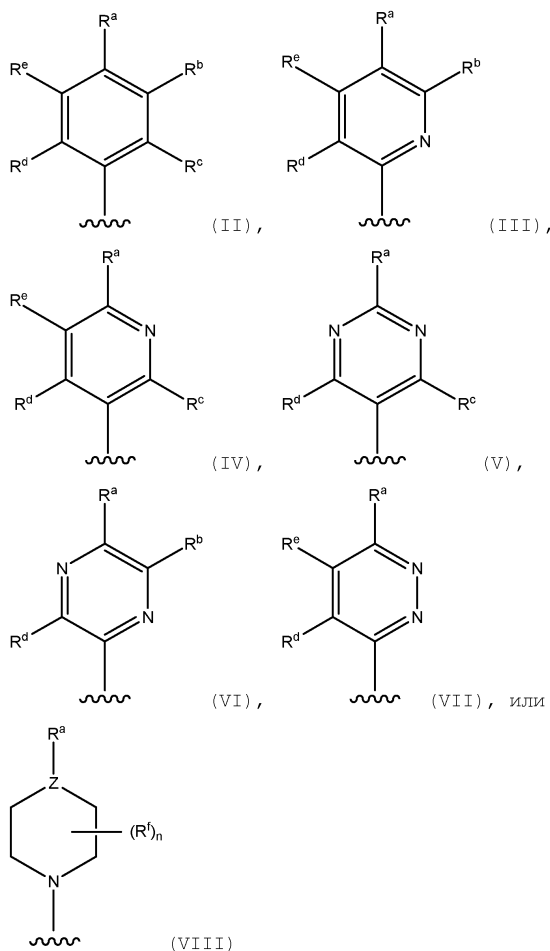
каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную или C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

Y^2 представляет 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 (II)-(VIII)



где в формулах (II)-(VIII) n обозначает 0 или целое число от 1 до 4; Z представляет собой CH или N; R^a представляет собой галоген, циано, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 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 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил или $NR^{13}R^{14}$ 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;

где каждая вышеуказанная гетероциклическая или гетероарильная группа независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1, где 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) $-NHSO_2R^4$;
- (xv) $-C(O)NR^5R^6$;
- (xvi) $-(CH_2)_mNR^5R^6$;
- (xvii) $-SO_2NR^5R^6$ или

(xviii) от 4- до 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, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ и $C(O)NR^7R^8$.

3. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой $(CH_2)_mNHC(O)^4$ или $-(CH_2)_mNR^5R^6$ и m равно 0.

4. Соединение по п.1, где 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 п.1, где 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 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, 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 гетероцикл,

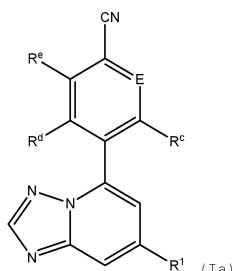
причем каждая из арильной, гетероарильной и гетероциклической групп необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из метила, метокси и C_1-C_2 алкилкарбонила.

6. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой группу формулы (II) или группу формулы (IV).

7. Соединение по п.1, где R^a представляет собой циано.

8. Соединение по п.1, где 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 (Ia)



где R^1 представляет собой $NHC(O)R^4$ или NR^5R^6 ;
E обозначает атом азота или CR^b ;

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

R⁴ представляет собой C₁-C₃ алкильную или C₃-C₆ циклоалкильную группу и
каждый R⁵ и R⁶ представляет собой атом водорода.

10. Соединение формулы (I) по п. 1, 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}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-3-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-карбоксаид;
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-карбоксаид;
N-[2-(3-хлорфенил)этил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
N-[2-(4-хлорфенил)этил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
5-(4-цианофенил)-N-[2-(3-метоксифенил)этил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
N-(3-хлорфенил)-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
N-(4-хлорфенил)-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
5-(4-цианофенил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
5-(4-цианофенил)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
N-[(3-хлорфенил)метил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
N-[(4-хлорфенил)метил]-5-(4-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;
5-(4-цианофенил)-N-[(3-метоксифенил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксаид;

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-1Н-имидазол-4-ил)метил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид;
 5-(4-цианофенил)-N-[(1-метил-1Н-пирозол-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-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-дiazаспиро[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-а]пиридин-7-ил]-2-фенилацетамид;

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

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

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

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

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

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

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

(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-метилпропанамид;

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-трифторпропанамид;

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-сульфонамид;

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-[3-(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]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-гидроксипропан-амид;
 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 для ингибирования пролилгидроксилазы (PHD), включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 и фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель или носитель.

12. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 в качестве лекарственного средства для лечения острой почечной недостаточности, хронической болезни почек, острой декомпенсированной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда или заболевания периферических артерий.

13. Способ ингибирования PHD у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в

этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

