



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026591

(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 9/10; A61K 31/437; A61P 13/12 (13) B

(21) 1-2017-03761

(22) 17/03/2016

(86) PCT/JP2016/059782 17/03/2016

(87) WO2016/148306 22/09/2016

(30) 1504565.1 18/03/2015 GB

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/12/2017 357A

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

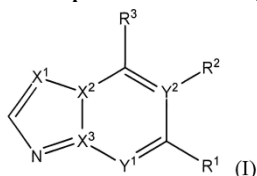
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan

(72) AHMED, Saleh (GB); BARKER, Gregory (GB); CANNING, Hannah (GB);
DAVENPORT, Richard (GB); HARRISON, David (GB); JENKINS, Kerry (GB);
LIVERMORE, David (GB); WRIGHT, Susanne (GB); KINSELLA, Natasha (UG).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL HAI VÒNG NGỪNG TỤ CÓ HOẠT TÍNH LÀM
CHẤT ỨC CHẾ MIỀN PROLYL HYDROXYLAZA (PHD) VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó:



trong đó X¹, X², X³, Y¹, Y², R¹, R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả, quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa chúng. Hợp chất này là hữu hiệu trong trị liệu.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyridyl và pyrimidinyl, các quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa chúng. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất và dược phẩm có khả năng làm giảm hoạt tính enzym HIF prolyl hydroxylaza (HPH), còn được gọi là protein miền prolyl hydroxylaza (prolyl hydroxylase domain-PHD), nhờ đó làm tăng độ bền và/hoặc hoạt tính và/hoặc lượng yếu tố có thể gây giảm oxy mô (hypoxia inducible factor-HIF) và/hoặc làm thay đổi các phản ứng gây giảm oxy mô khác phụ thuộc vào HIF. Các hợp chất này là hữu ích trong trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

HIF điều chỉnh sự thay đổi việc biểu hiện gen để đáp ứng lại sự thay đổi của nồng độ oxy mức tế bào. HIF là dị dimer có tiểu đơn vị điều hòa oxy (HIF- α) và tiểu đơn vị biểu hiện mặc định (HIF- β). Ở các tế bào có đủ oxy, HIF- α bị hydroxyl hóa ở các gốc prolin được bảo toàn bằng prolyl-hydroxylaza (PHD) khiến cho nó bị suy thoái nhanh. Ở các tế bào không đủ oxy (giảm oxy mô), sẽ xảy ra việc tích lũy nhanh HIF- α để khởi mào việc gia tăng sự thủy phân glycoza để bù lại năng lượng bị mất do việc phosphoryl hóa oxy hóa khử và điều hòa tăng việc tạo hồng cầu và hình thành mạch để đạt được việc sử dụng oxy hiệu quả hơn. Các con đường truyền tín hiệu không phụ thuộc HIF còn đáp ứng lại việc giảm oxy mô và góp phần làm tăng lợi ích của oxy. PHD tồn tại ở ba dạng đồng hình được gọi là PHD1, PHD2 và PHD3 có chức năng như bộ cảm biến oxy và điều hòa sự chuyển hóa của tế bào để đáp ứng lại hàm lượng oxy ở các tế bào. Do vai trò quyết định của PHD trong việc cảm biến oxy, chất ức chế PHD được mong đợi là hữu hiệu trong việc điều trị rối loạn tim mạch như chứng thiếu máu cục bộ, rối loạn huyết học như bệnh thiếu máu, rối loạn phổi, rối loạn não, và rối loạn thận.

Các nghiên cứu sử dụng chuột biến đổi gen hoặc siRNA đã phát hiện ra rằng ba dạng đồng hình PHD khác nhau về cách điều hòa HIF. Như vậy, có thể thấy rằng chất ức chế PHD với profin hoạt tính thể hiện tính chọn lọc với PHD1 có thể có lợi nhất do các tác dụng phụ không mong muốn có thể xuất hiện khi ức chế PHD2 một cách đáng kể.

Tài liệu sáng chế 1 mô tả một số hợp chất dẫn xuất triazolopyrimidin được cho là hữu ích làm tác nhân phòng trừ loài gây hại.

Tài liệu sáng chế 2 mô tả một số hợp chất dẫn xuất pyridyl triazolopyrimidin được cho là hữu ích làm tác nhân phòng trừ sinh vật gây hại.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả các hợp chất triazolopyrimidin được cho là hữu ích để điều trị việc ức chế sự phát triển các tế bào khối u ung thư và các bệnh liên quan.

Tài liệu sáng chế 4 mô tả một số hợp chất dẫn xuất triazolopyrimidin được cho là hữu ích làm tác nhân giảm căng thẳng thần kinh.

Tài liệu phi sáng chế 1 và 2 mô tả các hợp chất triazolopyrimidin.

Danh sách tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2010/018868

Tài liệu sáng chế 2: WO2010/018853

Tài liệu sáng chế 3: WO02/02563

Tài liệu sáng chế 4: US4209621

Các tài liệu phi sáng chế

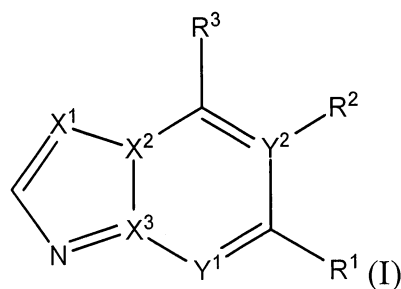
Tài liệu phi sáng chế 1: Aurora Screening Library January 2015 Cat. K08.258.458

Tài liệu phi sáng chế 2: Ambinter Stock Screening Collection September 2014 Cat. Amb11195313 (Cas Reg. No. 1223747-97-4)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cần tìm ra cách điều trị các tình trạng nêu trên và các tình trạng khác được mô tả trong bản mô tả này bằng hợp chất là chất ức chế PHD. Sáng chế đề xuất chất ức chế PHD.

Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

mỗi X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 độc lập là C, CH hoặc N, với điều kiện (i) ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 là N, và (ii) nếu Y^1 là N, thì X^3 là C;

R^1 là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$ hoặc heteroxyclyl có 4 đến 9 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$);

m bằng 0 hoặc 1;

p là 0 hoặc 1;

R^4 là hydro, C_1 - C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3 - C_6 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano và C_1 - C_6 alkyl), C_6 - C_{10} aryl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một C_1 - C_6 alkyl);

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, $NR^{11}R^{12}$, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, và phenyl), C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, và C_1 - C_6 alkylcarbonyl,

hoặc R^5 và R^6 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

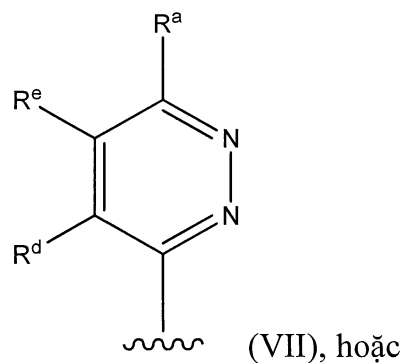
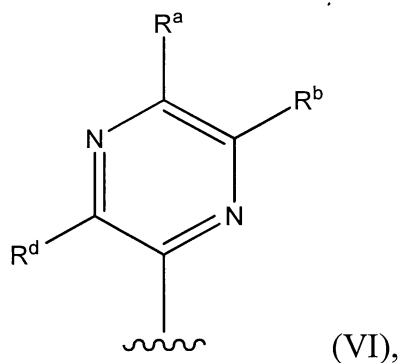
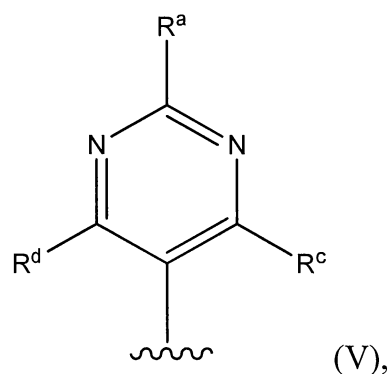
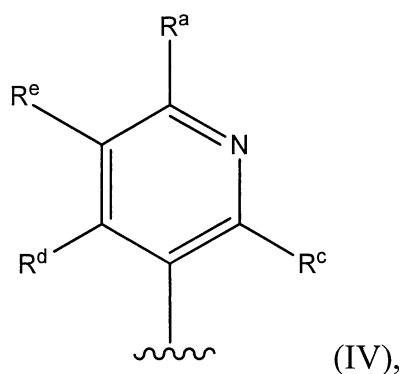
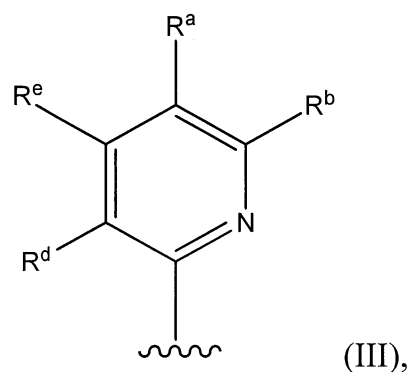
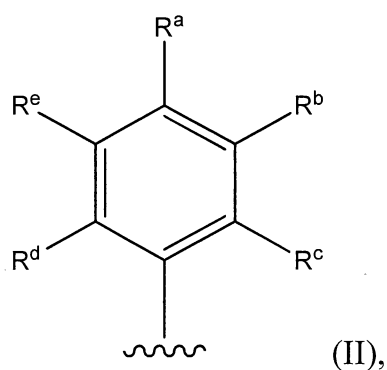
mỗi R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

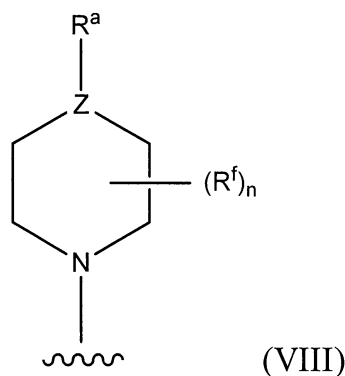
mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

Y^2 là C hoặc N;

khi Y^2 là C, R^2 là nguyên tử hydro hoặc halogen, hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc amino (NH_2); khi Y^2 là N, R^2 là vắng mặt;

R^3 là nhóm có công thức (II) đến (VIII):





trong đó trong các công thức (II) đến (VIII), n bằng 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4, Z là CH hoặc N,

R^a là halogen, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$, và mỗi R^f độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$, và

mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^{13} và R^{14} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

với điều kiện khi X^1 , X^2 và Y^1 là N, X^3 là C, Y^2 là C, cả R^1 và R^2 là hydro, R^3 là nhóm có công thức (II) và R^a là flo hoặc clo, thì ít nhất một trong số R^b , R^c , R^d và R^e không phải là nguyên tử hydro;

hoặc muối được dụng của nó.

Trong ngữ cảnh của bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, nhóm phần tử thế “alkyl”, “alkenyl” hoặc “alkynyl” hoặc gốc “alkyl”, “alkenyl” hoặc “alkynyl” trong nhóm phần tử thế có thể mạch thẳng hoặc phân nhánh.

Ví dụ về nhóm/gốc C_1 - C_6 alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, 2-metyl-1-propyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-3-butyl, 2,2-dimetyl-1-propyl, 2--metyl-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, n-butyl, tert-butyl, n-pentyl, và n-hexyl.

Nhóm phần tử thế “alkenyl” hoặc gốc alkenyl trong nhóm phần tử thế dùng để chỉ nhóm hoặc gốc alkyl chưa bão hòa có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon.

Ví dụ về nhóm/gốc C_2-C_6 alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 1-hexenyl, 1,3-butadienyl, 1,3-pentadienyl, 1,4-pentadienyl và 1,4-hexadienyl.

Nhóm phân tử thể “alkynyl” hoặc gốc alkynyl trong nhóm phân tử thể dùng để chỉ nhóm hoặc gốc alkyl chưa bão hòa có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ về nhóm/gốc C_2-C_6 alkynyl bao gồm etynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl và 1-hexylnyl.

Nhóm phân tử thể “xycloalkyl” hoặc gốc “xycloalkyl” trong nhóm phân tử thể dùng để chỉ nhân hydrocarbyl bão hòa chứa, ví dụ, từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, ví dụ về chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Nhóm phân tử thể “haloalkyl” hoặc gốc “haloalkyl” trong nhóm phân tử thể dùng để chỉ nhóm hoặc gốc alkyl trong đó một hoặc nhiều, ví dụ, một, hai, ba, bốn hoặc năm, nguyên tử hydro độc lập được thế bằng nguyên tử halogen, nghĩa là bằng nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ví dụ về nhóm/gốc haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl và 2,2,2-trifloetyl.

Nhóm phân tử thể “hydroxyalkyl” hoặc gốc “hydroxyalkyl” trong nhóm phân tử thể dùng để chỉ nhóm hoặc gốc alkyl trong đó một hoặc nhiều, ví dụ, một, hai hoặc ba nguyên tử hydro được thế bằng nhóm hydroxyl, ví dụ về chúng bao gồm $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(CH_3)-OH$ và $-CH(CH_2OH)_2$.

Thuật ngữ “oxo” đề cập đến nguyên tử oxy liên kết đôi với nguyên tử cacbon mà nó gắn vào để tạo ra cacbonyl của keton hoặc aldehyt.

Thuật ngữ “halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Nhóm phân tử thể “heteroxyclyl” hoặc gốc “heteroxyclyl” trong nhóm phân tử thể dùng để chỉ hệ nhân có 4 đến 9 cạnh có thể là đơn vòng hoặc hai vòng (trong đó hai nhân này được ngưng tụ, tạo cầu hoặc spiro), trong đó hệ nhân này là bão hòa và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ, nitơ, oxy và lưu huỳnh. Cần phải hiểu rằng nhóm/gốc heteroxyclyl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon của nhân hoặc nitơ của nhân thích hợp bất kỳ. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, oxazolidiny, oxetany, oxolany (tetrahydrofurany), oxany (tetra-hydropyrany), pyrazolidiny, oxazolidiny, imitazolidiny, thiazolidiny,

dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-diazepanyl, azepanyl, azabixyclo[3,2,1]octyl, azabixyclo[2,2,1]-heptanyl, azaspiro[3,5]nonanyl, 2,6-diazaspiro[3,3]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]-heptanyl và oxaspiro[4,4]nonanyl.

Nhóm phần tử thể “aryl” hoặc gốc “aryl” trong nhóm phần tử thể dùng để chỉ nhân hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc hai vòng, ví dụ về chúng bao gồm phenyl và naphthyl.

Nhóm phần tử thể “heteroaryl” hoặc gốc “heteroaryl” trong nhóm phần tử thể dùng để chỉ nhóm aryl trong đó từ 1 đến 4 nhân nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm/gốc heteroaryl này có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon của nhân hoặc nitơ của nhân thích hợp bất kỳ. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrolyl, imitazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furyl, furazanyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, tetrazinyl, quinoxalanyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, quinazolinyl, indolyl, 7-azaindolyl, indolizinyl, indazolyl, imitazo[1,2-a]pyridinyl, 1,3-thiazolo[5,4-b]pyridinyl, 1,3-thiazolo[5,4-c]pyridinyl và 7*H*-pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl.

Để cho rõ ràng, đối với nhóm heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, cần phải hiểu rằng sáng chế không bao hàm các cấu trúc nhân không bền bất kỳ hoặc liên kết O-O, O-S hoặc S-S bất kỳ và nếu nhóm heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl được thế, phần tử thể có thể được gắn vào nguyên tử nhân thích hợp bất kỳ.

Khi gốc bất kỳ trong số R⁵ và R⁶, hoặc R⁷ và R⁸, hoặc R⁹ và R¹⁰, hoặc R¹³ và R¹⁴, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh, nhân dị vòng này có thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, một hoặc hai) nguyên tử khác loại nữa của nhân (ví dụ, nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh) ngoài nguyên tử nitơ mà R⁵ và R⁶, hoặc R⁷ và R⁸, hoặc R⁹ và R¹⁰, hoặc R¹³ và R¹⁴, gắn vào. Tuy nhiên, cũng sẽ hiểu được rằng sáng chế không bao hàm các cấu trúc nhân không bền bất kỳ hoặc liên kết O-O, O-S hoặc S-S bất kỳ. Nếu phần tử thể có mặt trên nhân, nó có thể được gắn vào nguyên tử nhân thích hợp bất kỳ. Ví dụ về nhân dị vòng này bao gồm azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl và 1,4-oxaazepanyl.

Vì mục đích của sáng chế, khi tổ hợp các gốc được dùng để chỉ một nhóm, ví dụ, alkoxyalkyl, alkylcarbonyl hoặc, alkoxycarbonyl, gốc được đề cập cuối cùng chứa nguyên tử mà nhờ nó nhóm này được gắn vào phần còn lại của phân tử. Ví dụ về nhóm alkoxyalkyl là 3-metoxypopyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Khi nhóm hoặc gốc hóa học bất kỳ trong công thức (I) được mô tả là tùy ý được thế, cũng sẽ hiểu được rằng nhóm hoặc gốc này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế cụ thể. Cũng sẽ hiểu được rằng số lượng và bản chất của phân tử thế sẽ được chọn để tránh việc kết hợp không mong muốn về lập thể.

Mỗi X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 độc lập là C, CH hoặc N, với điều kiện (i) ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 là N, và (ii) nếu Y^1 là N, thì X^3 là C.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 là N. Ví dụ, cả X^1 và X^2 là N, X^3 là C và Y^1 là CH.

Theo phương án khác, ít nhất ba trong số X^1 , X^2 , X^3 và Y^1 là N. Ví dụ, mỗi trong số X^1 , X^2 và Y^1 là N và X^3 là C.

R^1 là một trong số các nhóm sau:

- (i) hydro,
- (ii) halogen (ví dụ, flo, clo, brom hoặc iot),
- (iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl,
- (iv) $\text{C}_3\text{-C}_6$ hoặc $\text{C}_3\text{-C}_5$ xycloalkyl,
- (v) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl (ví dụ, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl),
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ hydroxyalkyl,
- (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) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, hoặc
 (xviii) heterocyclyl có 4 đến 5-, 6-, 7-, 8- hoặc 9 cạnh mà không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế) độc lập được chọn từ oxo, $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkylcarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy carbonyl, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ và $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là:

- (i) hydro,
 (ii) flo hoặc clo,
 (iii) $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl,
 (iv) $\text{C}_3\text{-C}_5$ xycloalkyl,
 (v) $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl,
 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_2$ hydroxyalkyl,
 (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) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, hoặc
 (xviii) heterocyclyl có 4 đến 5-, 6-, 7-, 8- hoặc 9 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh mà không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế) độc lập được chọn từ oxo, $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl,

C₁-C₂ alkylcarbonyl, C₁-C₂ alkoxy, C₃-C₅ xycloalkyl, C₁-C₄, hoặc C₁-C₃, hoặc C₁-C₂ alkoxycarbonyl, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$.

Theo phương án khác theo sáng chế, R¹ là:

- (i) hydro,
- (ii) clo,
- (iii) metyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) metoxymetyl,
- (vi) hydroxymetyl,
- (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) $-NH SO_2R^4$,
- (xv) $-C(O)NR^5R^6$,
- (xvi) $-(CH_2)_mNR^5R^6$,
- (xvii) $-SO_2NR^5R^6$, hoặc
- (xviii) heteroxyclyl có 4 đến 5-, 6-, 7-, 8- hoặc 9 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ và oxy mà không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ oxo, C₁-C₄, hoặc C₁-C₃, hoặc C₁-C₂ alkyl (ví dụ, metyl, etyl, n-propyl hoặc n-butyl), C₁-C₂ alkylcarbonyl, C₁-C₂ alkoxy, xyclopropyl, C₁-C₄, hoặc C₁-C₃, hoặc C₁-C₂ alkoxycarbonyl (ví dụ, *tert*-butyloxycarbonyl), $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nhóm R¹ heteroxyclyl được chọn từ azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny, oxazolidiny, piperaziny, azaspiro-[3,5]nonanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl và 2,6-diazaspiro[3,3]heptanyl.

R^4 là hydro, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 haloalkyl, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkoxy, C_3-C_6 hoặc C_3-C_5 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3-C_6 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, xyano và C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl), C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn nhóm C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl được chọn độc lập).

Theo một phương án của sáng chế, R^4 là hydro, C_1-C_4 , hoặc C_1-C_3 , hoặc C_1-C_2 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, triflometyl, C_1-C_2 alkoxy, xyclopropyl, phenyl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3-C_5 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, clo, xyano và C_1-C_2 alkyl), phenyl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn nhóm C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl được chọn độc lập).

Theo một khía cạnh của sáng chế, nhóm R^4 heteroxyclyl là heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo khía cạnh được ưu tiên, heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ của nhân hoặc một nguyên tử oxy của nhân, ví dụ về chúng bao gồm pyrolidinyl, oxetanyl, oxolanyl và oxanyl.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, R^4 là hydro, C_1-C_3 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai hoặc ba phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, triflometyl, C_1-C_2 alkoxy, xyclopropyl, phenyl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3-C_4 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một hoặc hai phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, xyano và C_1-C_2 alkyl), phenyl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh (không được

thể, hoặc được thế bằng một hoặc hai C₁-C₆ alkyl, đặc biệt là metyl, các nhóm này có thể giống hoặc khác nhau).

Mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là

- (i) hydro,
 - (ii) C₁ đến C₂, C₃, C₄, C₅ hoặc C₆ alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, NR¹¹R¹², C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 6-, 7-, 8-, 9- hoặc 10 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 6- hoặc 7 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, oxo, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkyl, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxy, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxycarbonyl, và phenyl),
 - (iii) C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkylcarbonyl,
 - (iv) C₃-C₆ xycloalkyl,
 - (v) C₆-C₁₀ aryl,
 - (vi) heteroaryl có 5 đến 6-, 7-, 8-, 9- hoặc 10 cạnh,
 - (vii) heteroxyclyl có 4 đến 6- hoặc 7 cạnh,
- mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl (nhóm (v), (vi) và (vii) nêu trên) tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkyl, C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxy, và C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkylcarbonyl,

hoặc R⁵ và R⁶ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 hoặc 7 cạnh bão hòa không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C₁-C₆, hoặc C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxy.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nhóm hoặc gốc R⁵ hoặc R⁶ heteroaryl là nhân đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Theo khía cạnh khác, nhóm hoặc gốc R⁵ hoặc R⁶ heteroaryl là nhân đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nhân nguyên tử nitơ, ví dụ về chúng bao gồm imitazolyl, pyrazolyl, pyridazinyl và pyrimidinyl.

Theo khía cạnh khác nữa của sáng chế, nhóm hoặc gốc R⁵ hoặc R⁶ heterocyclyl là nhân đơn vòng có 4 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Cũng theo khía cạnh khác nữa của sáng chế, nhóm hoặc gốc R⁵ hoặc R⁶ heterocyclyl là nhân đơn vòng có 4 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ và oxy, ví dụ về chúng bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl, morpholinyl, oxetanyl, oxolanyl và oxanyl.

Theo một phương án, mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là

- (i) hydro,
- (ii) C₁ đến C₂, C₃, C₄ hoặc C₅ alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, C₁-C₂ alkoxy, xyclopropyl, NR¹¹R¹², phenyl, heteroaryl có 5 đến 6-, 7-, 8-, 9- hoặc 10 cạnh và heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heterocyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, clo, oxo, C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy, C₁-C₄, hoặc C₁-C₂ alkoxyacarbonyl, và phenyl),
- (iii) C₁-C₂ alkylcarbonyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) phenyl,
- (vi) heteroaryl có 5 đến 6-, 7-, 8-, 9- hoặc 10 cạnh,
- (vii) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh,

mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heterocyclyl (nhóm (v), (vi) và (vii) nêu trên) tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ flo, clo, C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy, và C₁-C₂ alkylcarbonyl.

Theo phương án khác, mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là

- (i) hydro,
- (ii) C₁ đến C₂, C₃, C₄ hoặc C₅ alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ

flo, hydroxyl, metoxy, xyclopropyl, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số các phần tử thể aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thể bằng ít nhất một phần tử thể, ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ flo, clo, oxo, metyl, metoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxycarbonyl, và phenyl),

- (iii) methylcarbonyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) phenyl,
- (vi) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,
- (vii) heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh,

mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl (nhóm (v), (vi) và (vii) nêu trên) tùy ý được thể bằng ít nhất một phần tử thể, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ metyl, metoxy, và $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkylcarbonyl.

Theo phương án khác, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh bão hòa không được thể, hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, oxo và $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy.

Theo một khía cạnh, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa một nguyên tử khác loại của nhân (là nguyên tử nitơ mà R^5 và R^6 gắn vào).

Theo khía cạnh thứ hai, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa nguyên tử nhân khác loại thứ hai được chọn từ nitơ hoặc oxy.

Theo phương án khác nữa, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân azetidinyl hoặc pyrrolidinyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

Cũng theo phương án khác, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân azetidinyl được thể bằng nhóm metoxy.

Mỗi R^7 và R^8 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, hoặc R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thể bằng ít nhất một phần tử thể (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể) độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và $\text{C}_1\text{-C}_6$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy.

Theo một khía cạnh, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa một nguyên tử khác loại của nhân (là nguyên tử nitơ mà R^7 và R^8 gắn vào).

Theo khía cạnh thứ hai, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa nguyên tử nhân khác loại thứ hai được chọn từ nitơ hoặc oxy.

Theo một phương án, mỗi R^7 và R^8 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkyl, đặc biệt là methyl.

Theo phương án khác, R^7 và R^8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân pyrrolidinyll mà không được thế hoặc được thế như được mô tả trên đây.

Mỗi R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 hoặc 7 cạnh bão hòa tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế) độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkoxy.

Theo một khía cạnh, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa một nguyên tử khác loại của nhân (là nguyên tử nitơ mà R^9 và R^{10} gắn vào).

Theo khía cạnh thứ hai, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa nguyên tử nhân khác loại thứ hai được chọn từ nitơ hoặc oxy.

Theo một phương án, mỗi R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkyl. Theo phương án khác, cả R^9 và R^{10} là nhóm methyl.

Theo phương án khác nữa, R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh bão hòa (ví dụ, azetidinyll, pyrrolidinyll hoặc piperidinyll) tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế) độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, oxo và C_1 - C_2 alkoxy.

Cũng theo phương án khác, R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh bão hòa (ví dụ, azetidinyll, pyrrolidinyll hoặc piperidinyll) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, oxo và metoxy, đặc biệt là oxo.

Mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl.

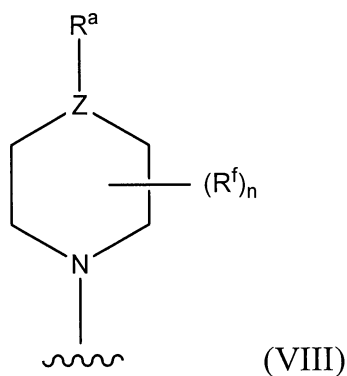
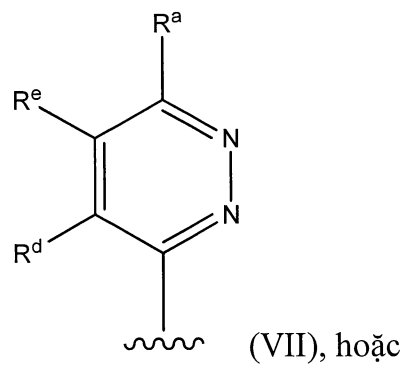
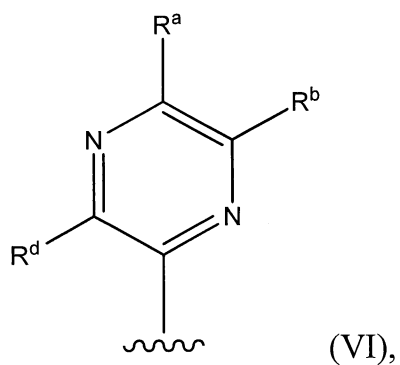
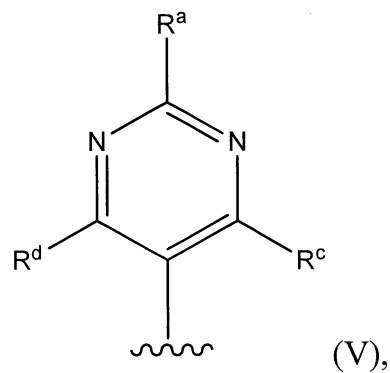
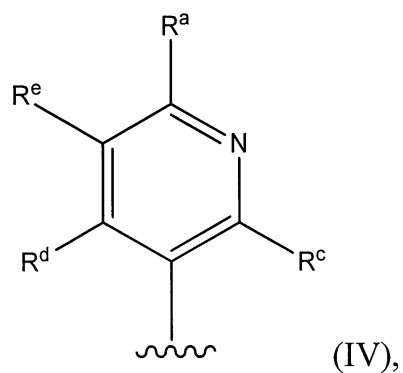
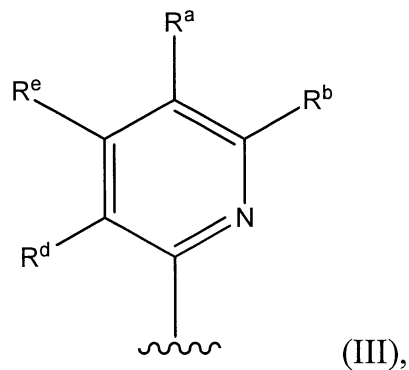
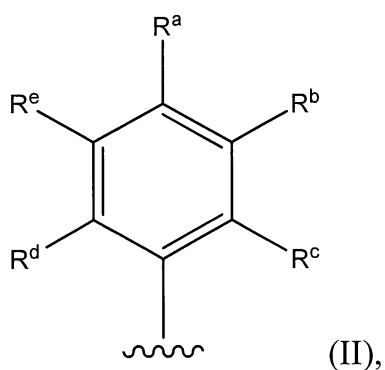
Theo một phương án, mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 , hoặc C_1 - C_4 , hoặc C_1 - C_2 alkyl. Theo phương án khác, cả R^{11} và R^{12} là nhóm methyl.

Theo một phương án của sáng chế, Y^2 là C và R^2 là hydro hoặc nguyên tử halogen (ví dụ, flo hoặc clo), hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl (ví dụ, metyl) hoặc amino (NH_2).

Theo phương án khác, Y^2 là C và R^2 là nguyên tử hydro hoặc flo hoặc nhóm metyl hoặc amino.

Theo một phương án của sáng chế, Y^2 là N và R^2 là vắng mặt.

R^3 là nhóm có công thức (II) đến (VIII)



trong đó trong các công thức (II) đến (VIII), n bằng 0 hoặc số nguyên 1, 2, 3 hoặc 4, Z là CH hoặc N,

R^a là halogen, xyano, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl, C_2-C_6 hoặc C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_6 hoặc C_2-C_4 alkynyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, halogen, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$, và mỗi R^f độc lập là halogen, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Cũng sẽ hiểu được rằng nếu có nhiều hơn một $NR^{13}R^{14}$ phần tử thể có mặt trong công thức bất kỳ trong số các công thức (II) đến (VIII), chúng có thể giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, R^a là halogen, xyano hoặc C_2-C_6 hoặc C_2-C_4 alkynyl.

Theo phương án khác, R^a là flo, clo, xyano hoặc C_2-C_4 alkynyl.

Cũng theo phương án khác nữa, R^a là clo, xyano hoặc etynyl.

Theo một phương án của sáng chế, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, halogen, C_1-C_2 alkyl, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 haloalkyl (ví dụ, triflometyl) hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Theo phương án khác nữa, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, flo, clo, brom, C_1-C_2 alkyl, metoxy, triflometyl hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Theo một phương án của sáng chế, mỗi R^f độc lập là halogen, C_1-C_2 alkyl, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 haloalkyl (ví dụ, triflometyl) hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Theo phương án khác nữa, mỗi R^f độc lập là flo, clo, brom, C_1-C_2 alkyl, metoxy, triflometyl hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Theo phương án khác, n bằng 0 trong công thức (VIII) để cho R^f là vắng mặt.

Theo một phương án của sáng chế, R^3 là nhóm có công thức (II) trong đó R^a , R^b , R^c , R^d và R^e là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác nữa, R^3 là nhóm có công thức (II) trong đó R^a là xyano và mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, flo, clo, brom, C_1-C_2 alkyl, metoxy, triflometyl hoặc $NR^{13}R^{14}$.

Cũng theo phương án khác, R^3 là nhóm có công thức (II) trong đó R^a là xyano, R^c là metyl, và mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^d và R^e độc lập là hydro, flo hoặc metyl.

Cũng theo phương án khác nữa, R^3 là nhóm có công thức (II) trong đó R^a là xyano, R^c là metyl, và mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^d và R^e là hydro.

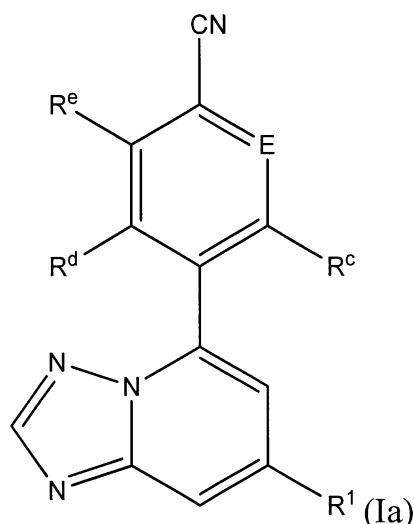
Mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc R^{13} và R^{14} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4 đến 6 hoặc 7 cạnh bão hòa tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế (ví dụ, một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế) độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkoxy.

Theo một khía cạnh, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa một nguyên tử khác loại của nhân (là nguyên tử nitơ mà R^{13} và R^{14} gắn vào).

Theo khía cạnh thứ hai, nhân dị vòng bão hòa có thể chứa nguyên tử nhân khác loại thứ hai được chọn từ nitơ hoặc oxy.

Theo một phương án, mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 , hoặc C_1-C_4 , hoặc C_1-C_2 alkyl. Theo phương án khác, mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl. Cũng theo phương án khác nữa, cả R^{13} và R^{14} là nguyên tử hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (Ia)



trong đó R^1 là $NHC(O)R^4$ hoặc NR^5R^6 ;

E là nguyên tử nitơ hoặc CR^b ;

mỗi R^b và R^e độc lập là hydro hoặc nguyên tử flo;

mỗi R^c và R^d độc lập là hydro, nguyên tử flo hoặc clo hoặc nhóm metyl; và

R^4 , R^5 và R^6 là như được xác định trên đây.

Theo một khía cạnh, R^1 trong công thức (Ia) là $NHC(O)R^4$ trong đó R^4 là nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo khía cạnh khác, R^1 trong công thức (Ia) là NR^5R^6 trong đó mỗi R^5 và R^6 là nguyên tử hydro.

Ví dụ về các hợp chất theo sáng chế bao gồm:

5-(2,4-diclophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 5-(4-clophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2,6-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-(4-clo-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 2-clo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;
 5-(4-clo-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 2-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-3-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrazin-2-carbonitril;
 2,3-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 3,5-dimetyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridazin-3-carbonitril;

6-metyl-5- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ pyridin-2-carbonitril;
 2-flo-5-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-clo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-metoxi-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 5-metyl-6- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ pyridin-3-carbonitril;
 3-etyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-flo-5-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-amino-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-bromo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 1- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ piperidin-4-carbonitril;
 4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 4-[7-(hydroxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 metyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat;
 Axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic;
 4-{7-xyclopropyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-[7-(pyrolidin-1-cacbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-metoxietyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 carboxamit;
 4-{7-[(2*S*)-2-metylpyrolidin-1-cacbonyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-
 yl}benzonitril;
 4-[7-(3-metylpyrolidin-1-cacbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-
 yl]benzonitril;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(3-metoxiphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 carboxamit;
N-[2-(3-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 carboxamit;
N-[2-(4-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 carboxamit;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(3-metoxiphenyl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 carboxamit;
N-(3-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
N-(4-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(6-metylpyridazin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[(3-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[(4-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(3-metoxyphephenyl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-butyl-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-imitazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

tert-butyl 3-({[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamido}metyl)azetidin-1-carboxylat;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(1-metylazetidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-hydroxyetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

4-(5-{[2-(dimethylamino)etyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-{5-[3-(dimethylamino)pyrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

1-[7-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl]-*N*-metylpyrolidin-2-carboxamit;

4-{5-[(2*S*)-2-(pyrolidin-1-ylmetyl)pyrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[3-(pyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[(1-metyl)piperidin-4-yl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[(1-metyl)piperidin-3-yl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[(1-axetyl)piperidin-3-yl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-(5-{[(1-metyl)piperidin-4-yl]metyl}amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-(5-{[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-[5-(dimethylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-[5-(pyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-{5-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-(5-{[2-(pyrolidin-1-yl)etyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-(5-{[2-(dimethylamino)etyl](metyl)amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-(5-{[3-(dimethylamino)propyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-[5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-[5-(3-methylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-[5-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-[5-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-[5-(2-xylopropylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-{5-[2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{5-[(3-methylbutyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-[5-(xylopropylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl]benzonitril;

4-{5-[3-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-(5-{7-azaspiro[3,5]nonan-7-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril;

4-{5-[xylopropyl(methyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(xylopropylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(2-methoxyethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-[7-(ethylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(oxan-4-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxolan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(2,2-difluoroethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(3-metoxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxolan-2-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-(benzylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{[(2-flophenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(3-flophenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(4-flophenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-(xyclopropylmethoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-[7-(benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

tert-butyl N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzamidit;

tert-butyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

2-flo-4-{7-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-(7-{[(3-metyloxetan-3-yl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

2-flo-4-(7-{[(3-phenyloxetan-3-yl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[2-(dimethylamino)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;

2-flo-4-{7-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-[7-(oxolan-2-ylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-{7-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-[7-(oxolan-3-ylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(2-oxopyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-methylaxetamit;

2-flo-4-[7-(morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(3-metoxiazetidid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-[7-(3-metoxiazetidid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

tert-butyl 4-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]piperazin-1-carboxylat;

tert-butyl 6-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat;

metyl *N*-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;

4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropansulfonamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzensulfonamit;

3-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-phenylure;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-metoxypropanamit;
N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-phenylaxetamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metoxyaxetamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclobutancarboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxan-4-yl)axetamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-methylxyclopropan-1-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(piperidin-1-yl)axetamit;
(2*S*)-*N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;
(2*R*)-*N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(dimethylamino)axetamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-3-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-methylxyclopropan-1-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxan-3-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-4-metyloxan-4-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-metyloxetan-3-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-3-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxypropyl-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-xylopropylaxetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metoxi-2-metylpropanamit;

1-xyano-*N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xylopropyl-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-floxylobutan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxetan-3-yl)axetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xylopropylcarboxamit;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

4-[7-(benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xylopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimetylaminio)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimetylaminio)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

2-(azetidin-1-yl)-*N*-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-{7-amino-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

5-(4-etylnylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

4-(7-{[(propan-2-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2,2-trifloetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-yl)amino]methyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-yl)methyl]amino}methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2-difloetyl)amino]methyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-clophenyl)methyl]amino}methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{[(xyclopropylmethyl)amino]methyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-metoxyphenyl)methyl]amino}methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(3-metoxiazetid-1-yl)methyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[(oxolan-3-yl)amino]methyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxolan-3-yl)methyl]amino}methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[(xyclopropylamino)methyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

xyclopropylmethyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

2-metoxylethyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

1-methylpiperidin-4-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

3-(dimethylamino)propyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

2-(dimethylamino)ethyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

oxolan-3-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril;

2,6-diflo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 3-flo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 3-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 3-clo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 3-flo-5- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ pyridin-2-carbonitril;
 2,3-diflo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 2-flo-5-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{7\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -3-metylbenzonitril;
 4- $\{7\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -3-flobenzonitril;
 4,6-dimetyl-5- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ pyrimidin-2-carbonitril;
 5- $\{7\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -6-metylpyridin-2-carbonitril;
 5-(4-clo-3-metoksyphenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$;
 2-flo-4- $\{6\text{-flo-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{6\text{-flo-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -3-metylbenzonitril;
 3-flo-4- $\{6\text{-flo-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{5\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyrimidin-7-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{7\text{-hydroxy-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 2-flo-4- $\{7\text{-hydroxy-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{7\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -2-flo-5-metylbenzonitril;
 4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ piperazin-1-carbonitril;
 3,5-diflo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 2-flo-3-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4-[7-(metoksymetyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$]benzonitril;
N- $\{[5\text{-(4-xyanophenyl)-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-yl}]\text{metyl}\}$ axetamit;
N- $\{[5\text{-(4-xyanophenyl)-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-yl}]\text{metyl}\}$ xyclopropancarboxamit;
 4- $\{6\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4- $\{7\text{-amino-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -2-flo-3-metylbenzonitril
 hydroclorua;
 5- $\{6\text{-flo-}[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ -6-metylpyridin-2-carbonitril;
 4-[7-(piperazin-1-yl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$]benzonitril;
 4-[7-(4-axetyl-piperazin-1-yl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$]benzonitril;

4-{7-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril;

4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-5-methylbenzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamit;

6-amino-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxyaxetamit;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxy-2-metylpropanamit;

N-[5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

tert-Butyl *N*-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-2-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

N-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropancarboxamit;

3-flo-4-{7-[(2-metoxetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

N-[5-(6-xyano-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-4-metylpyridin-2-carbonitril;

4-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropancarboxamit;

5-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;

3-metyl-4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

N-[5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;

4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-2-flo-5-metylbenzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3,5-diflobenzonitril;

4-{5-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-3-metylbenzonitril;

4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-3-metylbenzonitril;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxyxyclopropan-1-carboxamit;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-clobenzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril;

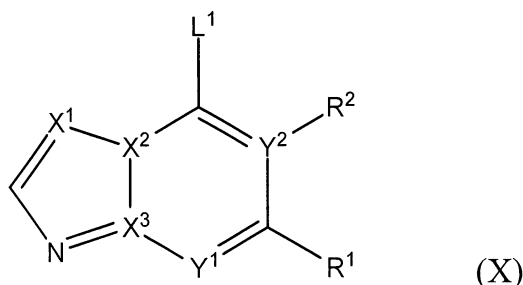
N-[5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

N-[5-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit; và muối được dụng của nó.

Cần phải lưu ý rằng mỗi trong số các hợp chất hóa học được nêu trên đây là một khía cạnh cụ thể và độc lập của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trên đây, bao gồm các bước

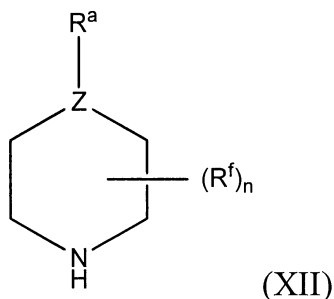
(i) khi R^3 là nhóm có công thức (II) đến (VII), cho hợp chất có công thức (X)



trong đó L^1 là nhóm rời chuyển được (ví dụ, nguyên tử halogen, tributyl stanyl, axit boronic ($-B(OH)_2$) hoặc boronic este hoặc trimetylsilan) và X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , R^1 và R^2 là như được xác định trên đây, phản ứng với hợp chất có công thức (XI), $R^3 - L^2$ trong đó L^2 là gốc axit boronic hoặc boronic este hoặc nguyên tử halogen và R^3 là như được xác định trên đây, với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi (II) clorua,

paladi (II) axetat, bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0) hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi) và bazơ (ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat và các chất tương tự); hoặc

(ii) khi R^3 là nhóm có công thức (VIII), cho hợp chất có công thức (X) như được xác định trong (i) nêu trên phản ứng với hợp chất có công thức (XII)



trong đó n , Z , R^a và R^f là như được xác định trên đây;

và tùy ý sau đó tiến hành một hoặc nhiều bước sau:

- chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hợp chất có công thức (I) khác
- loại bỏ bất kỳ nhóm bảo vệ
- tạo thành muối được dụng.

Quy trình (i) được tiến hành một cách thuận lợi trong môi trường nitơ, trong dung môi hữu cơ như dioxan, tetrahydrofuran, axetonitril hoặc *N*-metylpyrrolidon và ở nhiệt độ nằm trong khoảng, ví dụ, từ 20°C đến 120°C.

Quy trình (ii) được tiến hành một cách thuận lợi trong dung môi hữu cơ như dimetylsulphoxit, *N*-metylpyrrolidon, etanol, rượu isopropylic, axetonitril hoặc tetrahydrofuran và ở nhiệt độ nằm trong khoảng, ví dụ, từ 20°C đến 180°C.

Hợp chất có công thức (X), (XI) và (XII) là có bán trên thị trường, đã biết rõ trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) khác. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm alkoxy cacbonyl, $-C(O)OR^4$, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng, trong đó R^1 là nhóm hydroxymetyl bằng cách cho chất ban đầu phản ứng

với chất khử như lithi bohrydua với sự có mặt của dung môi phân cực như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20° hoặc 25°C.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm carboxyl có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng trong đó R^1 là nhóm amit, $-C(O)NR^5R^6$, bằng cách cho chất ban đầu phản ứng với amin có công thức (XX), HNR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trong bản mô tả này,

(a) với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp đã biết như EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) hoặc HOAt (7-aza-1-hydroxybenzotriazol), hoặc (b) với HATU (1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat) với sự có mặt của bazơ như *N,N*-diisopropyletylamin.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng trong đó R^1 là $-NR^5R^6$, bằng cách cho chất ban đầu phản ứng với amin có công thức (XX), HNR^5R^6 , (a) trong dung môi phân cực như etanol trong môi trường nitơ và ở nhiệt độ cao, ví dụ, nằm trong khoảng từ 70°C đến 180°C, hoặc (b) với sự có mặt của chất xúc tác paladi hữu cơ, ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin với bazơ như xeri cacbonat trong dung môi phân cực như dioxan và ở nhiệt độ cao, ví dụ, nằm trong khoảng từ 90°C đến 150°C.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng trong đó R^1 là nhóm, $-OR^4$, bằng cách cho chất ban đầu phản ứng với rượu có công thức (XXIa), R^4OH , trong đó R^4 là như được xác định trong bản mô tả này, với sự có mặt của paladi (II) axetat và [1,1'-binaphtalen]-2-yl-di-*tert*-butylphosphin trong hydrocacbon dung môi như toluen trong môi trường nitơ và ở nhiệt độ cao, ví dụ, nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng trong đó R^1 là nhóm, $-SR^4$, bằng cách cho chất ban đầu phản ứng với thiol có công thức (XXIb), $NaSR^4$, trong dung môi phân cực như dimetylformamit trong môi trường nitơ và ở nhiệt độ trong phòng (20° đến 25°C).

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) tương ứng trong đó R^1 là nhóm, $-NHC(O)R^4$, bằng cách cho chất ban đầu phản ứng với hợp chất có công thức (XXII), $R^4C(O)NH_2$,

trong đó R^4 là như được xác định trong bản mô tả này, với sự có mặt của xeri cacbonat, chất xúc tác paladi hữu cơ, ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và dixyclohexyl-(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin trong dung môi phân cực như dioxan và trong môi trường nitơ.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm, -NHC(O) R^4 , có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm amino phản ứng với các hợp chất có công thức (XXIII), $R^4C(O)L^3$, trong đó L^3 là halogen, ví dụ, clo, nguyên tử và R^4 là như được xác định trong bản mô tả này với sự có mặt của một lượng chất xúc tác *N,N*-dimetylformamit.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm, -NHC(O) R^4 , có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là nhóm amino phản ứng với các hợp chất có công thức (XXIV), $R^4C(O)OH$, trong đó R^4 là như được xác định trong bản mô tả này,

- (a) với sự có mặt của chất phản ứng liên hợp đã biết như EDC (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide) hoặc HOAt (7-aza-1-hydroxybenzotriazol), hoặc
- (b) với HATU (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflophosphat) với sự có mặt của bazơ như *N,N*-diisopropyletylamin, hoặc
- (c) với dung dịch propylphosphonic anhydrit với sự có mặt của bazơ như trietylamin.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được rằng trong các quy trình theo sáng chế các nhóm chức nhất định như nhóm phenol, hydroxyl hoặc amino trong chất phản ứng có thể cần được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ. Do đó, việc điều chế các hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm, ở giai đoạn phù hợp, việc đưa vào và/hoặc loại bỏ một hoặc nhiều nhóm bảo vệ.

Việc bảo vệ và khử nhóm bảo vệ nhóm chức được mô tả trong 'Protective Groups in Organic Chemistry', xuất bản bởi J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) và 'Protective Groups in Organic Synthesis', xuất bản lần thứ 3, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Các hợp chất có công thức (I) nêu trên có thể được chuyển hóa thành muối được dụng của nó, tốt hơn là muối cộng axit như muối format, hemi-format, hydroclorua, hydrobromua, benzensulphonat (besylat), sacarin (ví dụ, monosacarin), trifloaxetat, sulphat, nitrat, phosphat, axetat, fumarat, maleat, tartrat, lactat, xitrat,

pyruvat, succinat, valerat, propanoat, butanoat, malonat, oxalat, 1-hydroxy-2-naptoat (xinafoat), metan-sulphonat hoặc *p*-toluensulphonat.

Theo một khía cạnh của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có thể mang một hoặc nhiều chất đánh dấu phóng xạ. Các chất đánh dấu phóng xạ này có thể được đưa vào bằng cách sử dụng chất phản ứng chứa chất đánh dấu phóng xạ trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I), hoặc có thể được đưa vào bằng cách liên hợp các hợp chất có công thức (I) với gốc cang hóa có khả năng gắn kết với nguyên tử kim loại phóng xạ. Các dạng được đánh dấu phóng xạ của các hợp chất này có thể được sử dụng, ví dụ, trong các nghiên cứu chẩn đoán bằng hình ảnh.

Trừ khi có quy định khác, nguyên tử bất kỳ được chỉ định trong bản mô tả này còn có thể là chất đồng vị của nguyên tử này. Ví dụ, thuật ngữ “hydro” bao hàm ^1H , ^2H và ^3H . Tương tự, nguyên tử cacbon được hiểu là bao gồm ^{12}C , ^{13}C và ^{14}C , nguyên tử nitơ được hiểu là bao gồm ^{14}N và ^{15}N , và nguyên tử oxy được hiểu là bao gồm ^{16}O , ^{17}O và ^{18}O .

Theo khía cạnh khác nữa của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có thể được đánh dấu đồng vị. Như được sử dụng trong bản mô tả này, hợp chất “được đánh dấu đồng vị” là hợp chất trong đó độ phong phú của nuclit cụ thể ở vị trí nguyên tử cụ thể bên trong phân tử tăng trên mức tại đó nó xảy ra trong tự nhiên.

Các hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể ở dạng hydrat hoặc solvat mà tạo thành một khía cạnh của sáng chế. Các solvat này có thể tạo thành với dung môi hữu cơ thông thường, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi rượu ví dụ, metanol, etanol hoặc isopropanol.

Khi các hợp chất có công thức (I) có khả năng tồn tại ở dạng đồng phân lập thể, cần phải hiểu rằng sáng chế bao hàm việc sử dụng toàn bộ các chất đồng phân hình học và quang học (gồm cả chất đồng phân atropi) của các hợp chất có công thức (I) và hỗn hợp của nó gồm cả raxemat. Việc sử dụng các chất hỗn biến và hỗn hợp của nó còn tạo thành một khía cạnh của sáng chế. Dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh là đặc biệt mong muốn.

Các hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể là vô định hình hoặc ở dạng đa hình hoặc hỗn hợp gồm dạng bất kỳ trong số này, mỗi trong số các dạng này tạo thành một khía cạnh của sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng có dược tính và có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh đi kèm với yếu tố có thể gây giảm oxy mô (HIF) và/hoặc các sự thay đổi gây giảm oxy mô khác phụ thuộc vào HIF.

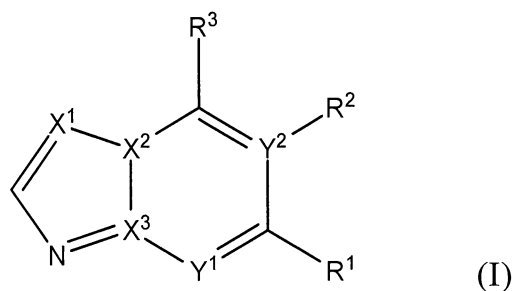
Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này để dùng trong trị liệu, cụ thể để điều trị tình trạng bệnh đi kèm với yếu tố có thể gây giảm oxy mô và/hoặc các sự thay đổi gây giảm oxy mô khác không phụ thuộc vào HIF.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này để bào chế thuốc nhằm điều trị tình trạng bệnh đi kèm với yếu tố có thể gây giảm oxy mô và/hoặc các sự thay đổi gây giảm oxy mô khác phụ thuộc vào HIF.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị tình trạng bệnh đi kèm với yếu tố có thể gây giảm oxy mô và/hoặc các sự thay đổi gây giảm oxy mô khác phụ thuộc vào HIF bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này.

Ví dụ về các phương án được ưu tiên theo sáng chế là như được mô tả dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức (I)



trong đó,

X^1 là N; X^2 là N; X^3 là C; Y^1 là CH;

R^1 là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$ hoặc heterocyclyl có 4 đến 9 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, C_1 - C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkylcarbonyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy carbonyl, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$;

m bằng 0 hoặc 1;

p là 0 hoặc 1;

R^4 là hydro, C_1-C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3-C_6 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano và C_1-C_6 alkyl), C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một C_1-C_6 alkyl);

Mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 xycloalkyl, $NR^{11}R^{12}$, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkoxy carbonyl, và phenyl), C_1-C_6 alkylcarbonyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, và C_1-C_6 alkylcarbonyl,

hoặc R^5 và R^6 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1-C_6 alkoxy;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1-C_6 alkoxy;

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1-C_6 alkoxy;

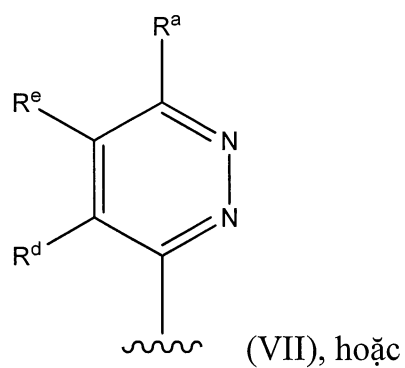
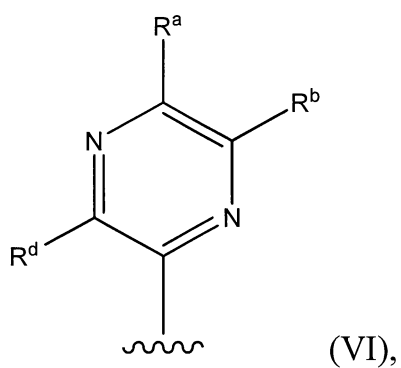
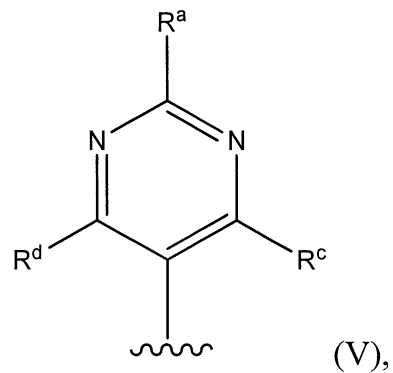
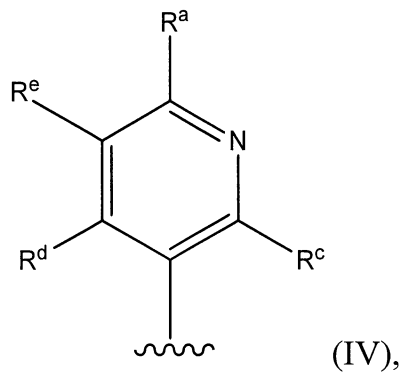
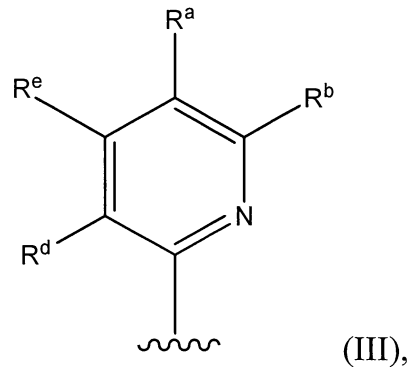
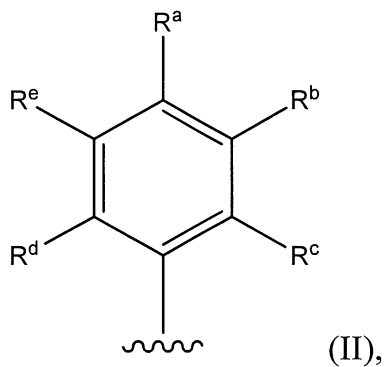
mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

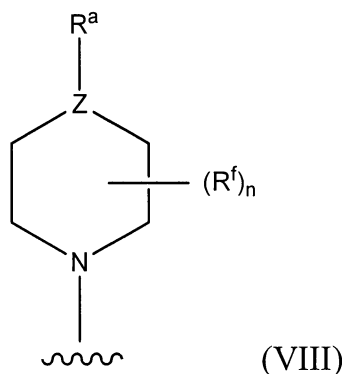
Y^2 là C hoặc N;

khi Y^2 là C, R^2 là nguyên tử hydro hoặc halogen, hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc amino;

khi Y^2 là N, R^2 là vắng mặt;

R^3 là nhóm có công thức (II) đến (VIII)





trong đó trong các công thức (II) đến (VIII), n bằng 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4, Z là CH hoặc N,

R^a là halogen, xyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$, và mỗi R^f độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$; và

mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^{13} và R^{14} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

hoặc muối được dụng của nó.

[2] Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là

- (i) hydro,
- (ii) clo,
- (iii) metyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) metoxymetyl,
- (vi) hydroxymetyl,
- (vii) $-OR^4$,
- (viii) $-SR^4$,
- (ix) $-C(O)R^4$,
- (x) $-C(O)OR^4$,
- (xi) $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$,

- (xii) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC(O)OR}^4$,
- (xiii) $-\text{NHC(O)NHR}^4$,
- (xiv) $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$,
- (xv) $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$,
- (xvi) $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$,
- (xvii) $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, hoặc
- (xviii) heterocyclyl có 4 đến 9 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ và oxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkylcarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy, xyclopropyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxycarbonyl, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ và $\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$.

[3] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó R^1 là $-(\text{CH}_2)_m\text{NHC(O)R}^4$ hoặc $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ và m bằng 0.

[4] Hợp chất theo mục [1], [2] hoặc [3] nêu trên, trong đó R^4 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, triflometyl, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoxy, xyclopropyl, phenyl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), $\text{C}_3\text{-C}_4$ xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, xyano và $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl), phenyl, hoặc heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl).

[5] Hợp chất theo mục [1], [2], [3] hoặc [4] nêu trên, trong đó R^5 và R^6 mỗi độc lập là

- (i) hydro,
- (ii) C_1 đến C_5 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, metoxy, xyclopropyl, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh và heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heterocyclyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, oxo, metyl, metoxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxycarbonyl, và phenyl),
- (iii) metylcarbonyl,

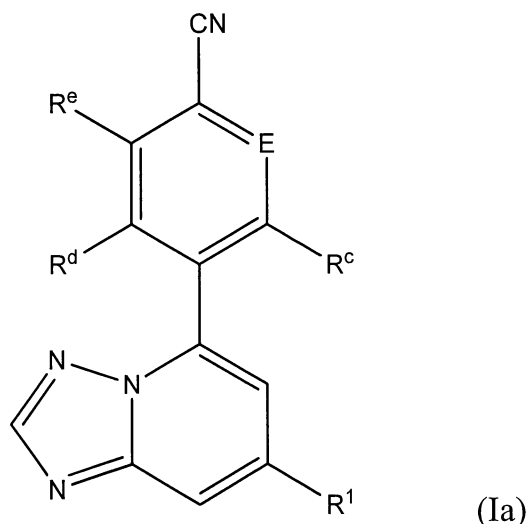
- (iv) xyclopropyl,
 - (v) phenyl,
 - (vi) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc
 - (vii) heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh,
- mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl (nhóm (v), (vi) và (vii) nêu trên) tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ metyl, metoxy, và C₁-C₂ alkylcacbonyl.

[6] Hợp chất theo mục [1], [2], [3], [4] hoặc [5] nêu trên, trong đó R³ là nhóm có công thức (II) hoặc nhóm có công thức (IV).

[7] Hợp chất theo mục [1], [2], [3], [4], [5] hoặc [6] nêu trên, trong đó R^a là xyano.

[8] Hợp chất theo mục [1], [2], [3], [4] hoặc [5] nêu trên, trong đó R³ là nhóm có công thức (II) trong đó R^a là xyano, R^c là metyl, và mỗi gốc trong số các gốc R^b, R^d và R^e độc lập là hydro, flo hoặc metyl.

[9] Hợp chất theo mục [1] nêu trên có công thức (Ia)



trong đó R¹ là NHC(O)R⁴ hoặc NR⁵R⁶;

E là nguyên tử nitơ hoặc CR^b;

mỗi R^b và R^c độc lập là nguyên tử hydro hoặc flo;

mỗi R^c và R^d độc lập là nguyên tử hydro, flo hoặc clo hoặc nhóm metyl;

R⁴ là nhóm C₁-C₃ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và

mỗi R^5 và R^6 là nguyên tử hydro.

[10] Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất này là:

5-(2,4-diclophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 5-(4-clophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2,6-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-(4-clo-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 2-clo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;
 5-(4-clo-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;
 2-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-3-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrazin-2-carbonitril;
 2,3-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 3,5-dimetyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridazin-3-carbonitril;
 6-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;

2-flo-5-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-clo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-metoxi-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 5-metyl-6- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ pyridin-3-carbonitril;
 3-etyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-flo-5-metyl-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-amino-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 3-bromo-4- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 1- $\{[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ piperidin-4-carbonitril;
 4-[7-(hydroxymetyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$]benzonitril;
 metyl 5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-carboxylat}$;
 Axit 5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-carboxylic}$;
 4- $\{7\text{-xyclopropyl}-[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}\}$ benzonitril;
 4-[7-(pyrolidin-1-cacbonyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-yl}$]benzonitril;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-metoxietyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;
 4- $\{7-[(2S)\text{-2-metylpyrolidin-1-cacbonyl}]-[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-}$
 yl $\}$ benzonitril;
 4-[7-(3-metylpyrolidin-1-cacbonyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-5-}$
 yl]benzonitril;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(3-metoxiphenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;
N-[2-(3-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;
N-[2-(4-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(3-metoxiphenyl)etyl]- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;
N-(3-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-carboxamit}$;
N-(4-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-carboxamit}$;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(6-metylpyridazin-3-yl)- $[1,2,4]\text{triazolo}[1,5-a]\text{pyridin-7-}$
 carboxamit;

- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- N*-[(3-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- N*-[(4-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(3-metoxypyphenyl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- N*-butyl-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-imitazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- tert*-butyl 3-({[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamido}metyl)azetidin-1-carboxylat;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(1-metylazetidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-hydroxyetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
- 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(2-metoxetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-[7-(etylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-{7-[(oxan-4-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(oxolan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(2,2-difloetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-(7-{[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-{7-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(3-metoxypopyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-[(oxolan-2-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-(7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-[7-(benzylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-(7-{[(2-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-(7-{[(3-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-(7-{[(4-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-[7-(xyclopropylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-[7-(benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
tert-butyl N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;
N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;
N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzamit;
tert-butyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;

2-flo-4-{7-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-(7-{[(3-metyloxetan-3-yl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

2-flo-4-(7-{[(3-phenyloxetan-3-yl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[2-(dimethylamino)ethoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;

2-flo-4-{7-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-[7-(oxolan-2-ylmethoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-{7-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-[7-(oxolan-3-ylmethoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-methylaxetamit;

2-flo-4-[7-(morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(3-metoxiazetid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-[7-(3-metoxiazetid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

N-[5-(4-xyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

tert-butyl 4-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]piperazin-1-carboxylat;

tert-butyl 6-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat;
 metyl N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamit;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;
 4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropansulfonamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzensulfonamit;
 3-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-phenylure;
 N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-metoxypropanamit;
 N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-phenylaxetamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metoxyaxetamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclobutancarboxamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxan-4-yl)axetamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metylxyclopropan-1-carboxamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(piperidin-1-yl)axetamit;
 (2*S*)-N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;
 (2*R*)-N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;
 N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(dimetylamino)axetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-3-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-metylxcyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxan-3-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-4-metyloxan-4-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-metyloxetan-3-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-3-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-xyclopropylaxetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metoxy-2-metylpropanamit;

1-xyano-*N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xcyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-floxyclobutan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxetan-3-yl)axetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xcyclopropancarboxamit;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

4-[7-(benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimetylamino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

2-(azetidin-1-yl)-*N*-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-{7-amino-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

5-(4-etynylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

4-(7-{[(propan-2-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2,2-trifloetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-ylmetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-clophenyl)metyl]amino}metyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-metoxypyphenyl)metyl]amino}metyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(3-metoxiazetidin-1-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[(oxolan-3-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxolan-3-ylmetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[(xyclopropylamino)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

xyclopropylmetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

2-metoxyetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

1-metylpiperidin-4-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

3-(dimetylamino)propyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

2-(dimetylamino)etyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

oxolan-3-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril;

4,6-dimetyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril;

5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;

5-(4-clo-3-metoxypheyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

2-flo-4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril;

3-flo-4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-5-metylbenzonitril;

4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperazin-1-carbonitril;

3,5-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-[7-(metoxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}axetamit;

N-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}xyclopropancarboxamit;

4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-fluoro-3-methylbenzonitril
hydrochlorua;

5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril;

4-[7-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-[7-(4-axetyl piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-
methylbenzonitril;

N-[5-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
yl]axetamit;

4-{7-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-difluorobenzonitril;

4-{7-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

N-[5-(4-cyano-3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamit;

6-amino-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;

N-[5-(4-cyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-
hydroxyaxetamit;

N-[5-(4-cyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-trifluoro-
2-hydroxypropanamit;

N-[5-(4-cyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxy-2-
methylpropanamit;

N-[5-(6-cyano-2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
yl]axetamit;

tert-Butyl *N*-[5-(4-cyano-2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
yl]carbamit;

N-[5-(4-cyano-3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-2-
carboxamit;

N-[5-(4-cyano-2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

N-[5-(4-cyano-2-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
yl]cyclopropanecarboxamit;

3-fluoro-4-{7-[(2-methoxyethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-
yl}benzonitril;

N-[5-(6-cyano-4-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
yl]axetamit;

5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-4-methylpyridin-2-carbonitril;
 4-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril;
N-[5-(4-xyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;
 5-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril;
 3-methyl-4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
N-[5-(6-xyano-2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3,5-diflobenzonitril;
N-[5-(4-xyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamit;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-clobenzonitril;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril;
N-[5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit; hoặc
N-[5-(4-xyano-5-flo-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
 hoặc muối được dụng của nó.

[11] Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong mục [1] nêu trên, kết hợp với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, và tùy ý một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

[12] Dược phẩm theo mục [11] nêu trên, trong đó dược phẩm này là chất ức chế PHD.

[13] Dược phẩm theo mục [11] nêu trên, trong đó dược phẩm này là chất để điều trị tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, suy tim mất bù cấp tính, suy tim sau cơn đau tim hoặc bệnh động mạch ngoại biên.

[14] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong mục [1] nêu trên, để dùng trong trị liệu.

[15] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong mục [1] nêu trên, dùng để điều trị tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, suy tim mất bù cấp tính, suy tim sau cơn đau tim hoặc bệnh động mạch ngoại biên.

[16] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong mục [1] nêu trên để ức chế PHD ở bệnh nhân.

[17] Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong mục [1] nêu trên, để bào chế thuốc nhằm điều trị tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, suy tim mất bù cấp tính, suy tim sau cơn đau tim hoặc bệnh động mạch ngoại biên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong ngữ cảnh của bản mô tả này, thuật ngữ "trị liệu" còn bao gồm "phòng bệnh" trừ khi có quy định khác. Các thuật ngữ "việc trị liệu" và "phép trị liệu" cũng được hiểu tương tự.

Phép phòng bệnh được cho là đặc biệt có liên quan tới điều trị người đã có tiền sử mắc, hoặc được cho là có nguy cơ cao mắc, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh đang quan tâm. Người có nguy cơ mắc các rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể thường bao gồm người có yếu tố gia đình về rối loạn hoặc tình trạng bệnh này, hoặc người đã được xác định bằng các sàng lọc hoặc xét nghiệm di truyền là đặc biệt dễ mắc các rối loạn hoặc tình trạng bệnh này hoặc người đang trong pha tiền triệu chứng của rối loạn này.

Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" bao gồm việc cải thiện các trạng thái được mô tả ở đây. Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" bao gồm tất cả các quy trình làm chậm, ngăn chặn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc ngừng tình trạng bệnh hoặc sự tiến triển của các trạng thái được mô tả ở đây, nhưng không nhất thiết biểu thị sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng hoặc sự chữa khỏi trạng thái. Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" nhằm bao gồm điều trị trị liệu và phòng ngừa các tình trạng bệnh nêu trên.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "tình trạng bệnh lý" "rối loạn", và "bệnh" đề cập đến trạng thái không khỏe hoặc bất thường bất kỳ. Thuật ngữ "tình trạng bệnh đi kèm với yếu tố có thể gây giảm oxy mô và/hoặc các sự thay đổi gây

giảm oxy mô khác phụ thuộc vào HIF” bao gồm tình trạng bệnh, rối loạn và bệnh trong đó việc ức chế PHD, cụ thể là PHD1, đem lại lợi ích trị liệu, như tình trạng giảm oxy huyết hoặc thiếu máu cục bộ, ví dụ về chúng bao gồm:

- (1) Rối loạn chuyển hóa và tim mạch: đột quy; nhồi máu cơ tim bao gồm nhồi máu cơ tim cấp tính; suy tim sung huyết; xơ vữa động mạch; suy tĩnh mạch mạn tính; xơ gan do tim; đái tháo đường; suy tim mất bù cấp tính; suy tim sau cơn đau tim; bệnh động mạch ngoại biên; và tắc động mạch;
- (2) Rối loạn huyết học: bệnh thiếu máu;
- (3) Rối loạn phổi: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; tắc mạch phổi; say độ cao; suy hô hấp cấp tính; và bệnh phổi kẽ (interstitial lung disease-ILD) bao gồm ILD tự phát, như xơ phổi phổi tự phát, bệnh viêm phổi kẽ bong vảy, bệnh viêm phổi kẽ không đặc hiệu, viêm phổi tổ chức hóa vô căn, bệnh phổi kẽ kết hợp viêm tiểu phế quản hô hấp, bệnh viêm phổi kẽ cấp tính hoặc bệnh viêm phổi kẽ bạch huyết;
- (4) Rối loạn thận: suy thận cấp tính; tổn thương thận cấp tính; bệnh thận mạn tính; và tổn thương tái truyền dịch thiếu máu cục bộ thận;
- (5) Bệnh ung thư: bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu tủy mạn tính và bệnh bạch cầu lympho mạn tính); ung thư vú; ung thư niệu-sinh dục; ung thư da; ung thư xương; ung thư tuyến tiền liệt; ung thư gan; ung thư não; ung thư thanh quản, túi mật, trực tràng, tuyến cận giáp, tuyến giáp, tuyến thượng thận, mô thần kinh, bàng quang, đầu, cổ, dạ dày, phế quản, và thận; ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô da di căn, sarcom xương, sarcom Ewing, sarcom tế bào vòm, và sarcom Kaposi; u tủy, khối u tế bào khổng lồ, khối u tế bào tiểu đảo, khối u lympho bào và bạch cầu hạt cấp tính và mạn tính; khối u tế bào có lông, u tuyến, ung thư biểu mô tủy xương, u tủy thượng thận, bướu thần kinh niêm mạc, u cận hạch ruột non, u thần kinh màng sừng tăng sản, u hội chứng Marfan, Wilms' u, u tinh hoàn, u buồng trứng, u cơ trơn, loạn sản cổ tử cung, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào vòm mạc, hội chứng rối loạn sinh tử, sarcom cơ vân, u não tế bào sao, lymphô không Hodgkin, tăng canxi máu ác tính, bệnh đa hồng cầu, ung thư mô tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm, lymphô, và u hắc tố ác tính; và
- (6) Rối loạn gan: tổn thương tái truyền dịch thiếu máu cục bộ gan.

Hợp chất này có thể hữu hiệu để hoặc điều trị, ví dụ, bệnh như bệnh tim (cơ tim phì đại, suy tim cấp tính và suy tim mạn tính bao gồm suy tim sung huyết, bệnh cơ tim, chứng đau thắt ngực, viêm cơ tim, chứng loạn nhịp tim, chứng tim đập nhanh, nhồi máu cơ tim, v.v.), thiếu máu cục bộ cơ tim, suy tĩnh mạch, suy tim sau nhồi máu cơ tim, huyết áp cao, bệnh tim do phổi, chứng xơ cứng động mạch bao gồm xơ vữa động mạch (chứng phình mạch, xơ vữa động mạch vành, xơ vữa động mạch não, xơ vữa động mạch ngoại biên, v.v.), sự can thiệp (tạo hình mạch vành qua da, đặt stent, nội soi mạch vành, siêu âm trong mạch, trị liệu tắc mạch vành, v.v.)- và tổn thương nội tạng/tắc/dày mạch liên quan đến ghép tim, tái tắc/tái hẹp mạch sau thủ thuật bắc cầu, bệnh hô hấp (hội chứng nhiễm lạnh, viêm phổi, hen, tăng áp phổi, nghẽn/tắc mạch phổi, v.v.), rối loạn xương (rối loạn xương không chuyển hóa như gãy xương, tái gãy xương, biến dạng xương/gai cột sống, ung thư xương, u tủy, chứng loạn sản và vẹo cột sống, khuyết tật xương, bệnh loãng xương, bệnh nhuyễn xương, bệnh còi xương, viêm xương xơ hóa, loạn dưỡng xương thận, bệnh Paget của xương, viêm cột sống bị cứng, viêm khớp dạng thấp mạn tính, thoái hóa khớp gối và phá hủy mô khớp trong các rối loạn tương tự của nó, v.v.), bệnh viêm (bệnh màng lưới, bệnh thận, tổn thương thần kinh, chứng viêm khớp như viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm khớp xương, viêm cột sống và viêm màng xương dạng thấp, viêm sau phẫu thuật/tổn thương, giảm sung, viêm họng, viêm bàng quang, viêm da di truyền, bệnh viêm ruột như bệnh Crohn và viêm loét ruột kết, viêm màng não, bệnh viêm mắt, bệnh viêm phổi như viêm phổi, viêm phổi do silic, u hạt phổi và lao phổi, v.v.), bệnh dị ứng (viêm mũi dị ứng, viêm màng kết, dị ứng thức ăn, dị ứng phấn hoa, sốc phản vệ, v.v.), chứng phụ thuộc thuốc, bệnh thoái hóa thần kinh (bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh não do AIDS, v.v.), tổn thương hệ thần kinh trung ương (rối loạn như xuất huyết não và chứng nổi máu não và tác dụng phụ và các biến chứng của nó, tổn thương đầu, tổn thương cột sống, phù não, v.v.), chứng mất trí, suy giảm trí nhớ, suy giảm ý thức, chứng quên, triệu chứng lo lắng, hội chứng hoảng sợ, tình trạng không hài lòng, rối loạn tâm thần (trầm cảm, động kinh, lạm dụng rượu, v.v.), rối loạn tuần hoàn ngoại biên thiếu máu cục bộ, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, rối loạn tuần hoàn ngoại biên tắc, viêm tắc động mạch lớn do xơ hoá (arteriosclerosis obliterans-ASO), viêm mạch huyết khối tắc nghẽn, bệnh tiểu đường (bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường typ 2, bệnh tiểu đường type 1,5 (bệnh đái tháo đường tự miễn

tiềm ẩn ở người lớn (LADA-Latent Autoimmune Diabetes in Adults)), đái tháo đường thai kỳ, đái tháo đường kèm theo giảm tiết insulin, đái tháo đường do béo phì, suy giảm dung nạp glucoza (IGT), giảm dung nạp glucoza lúc đói (IFG-Impaired Fasting Glucose), giảm đường huyết lúc đói (IFG-Impaired Fasting Glycaemia), v.v.), các biến chứng tiểu đường (tổn thương thần kinh, bệnh thận, bệnh màng lưới, bệnh đục thủy tinh thể, biến chứng mạch máu lớn, thiếu xương, hôn mê do bệnh tiểu đường gây ra, bệnh truyền nhiễm (nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng tiết niệu, nhiễm trùng hệ tiêu hóa, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng chi dưới, v.v.), chứng hoại tử do bệnh tiểu đường, chứng khô miệng, suy giảm thính lực, tổn thương mạch máu não, rối loạn tuần hoàn ngoại biên, v.v.), mất tự chủ tiểu tiện, rối loạn chuyển hóa/dinh dưỡng (béo phì (ví dụ, bệnh tế bào Mast ác tính, béo phì ngoại sinh, béo phì do dư thừa insulin trong máu, béo phì do tăng sản, phát phì do tuyến yên, béo phì do giảm sản, béo phì do giảm hoạt động của tuyến giáp, béo phì vùng dưới đồi, béo phì triệu chứng, béo phì trẻ em, béo phì phần trên cơ thể, béo phì do dinh dưỡng, béo phì do mãn dục, bệnh tế bào Mast toàn thân, béo phì thông thường, béo phì trung tâm, v.v.), chứng bội thực, chứng lipid huyết cao, chứng cholesterol huyết cao, suy giảm dung nạp glucoza, v.v.), hội chứng kháng insulin, hội chứng X, hội chứng béo phì nội tạng, rối loạn chức năng sinh dục nam hoặc nữ giới, tổn thương mạch máu não (tổn thương mạch máu não không triệu chứng, thiếu máu não cục bộ tạm thời, đột quy, chứng mất trí do mạch máu não, bệnh não do tăng huyết áp, nhồi máu não, v.v.), phù não, rối loạn tuần hoàn não, tổn thương mạch máu não hồi quy và dư chấn (hội chứng thần kinh, hội chứng tâm thần, hội chứng chủ quan, suy giảm hoạt động sinh hoạt hằng ngày, v.v.), bệnh thận (viêm thận, viêm thận tiểu cầu, xơ cứng tiểu cầu thận, suy thận, bệnh lý vi mạch huyết khối, bệnh thận do tiểu đường, hội chứng thận hư, xơ cứng mạch thận do cao huyết áp, các biến chứng của việc thẩm tách máu, tổn thương nội tạng bao gồm bệnh thận do bức xạ, v.v.), rối loạn thị giác (glôcôm, tăng nhãn áp, v.v.), chứng huyết khối, suy đa đơ quan, rối loạn chức năng lớp nội mạc, các bệnh tuần hoàn khác (rối loạn tuần hoàn não do thiếu máu cục bộ, bệnh Raynaud, bệnh Buerger, v.v.), bệnh tắc phổi mạn tính, viêm phổi kẽ, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, rối loạn mô liên kết (ví dụ, Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh cứng da, viêm đa động mạch, v.v.), rối loạn gan (viêm gan và xơ gan bao gồm các loại mạn tính, v.v.), rối loạn hệ tiêu hóa (viêm dạ dày, loét dạ dày, ung thư dạ dày, rối loạn sau phẫu thuật dạ dày, tiêu hóa kém, loét

thực quản, viêm tụy, polyp ruột kết, sỏi mật, bệnh trĩ, giãn tĩnh mạch thực quản và dạ dày, v.v.), rối loạn huyết học/tạo huyết (bệnh tăng hồng cầu, ban xuất huyết dưới mạch, bệnh thiếu máu huyết tán tự miễn, hội chứng đông máu rải rác nội mạch, đa xơ cứng, v.v.), khối u rắn, u (u hắc tố ác tính, lymphô ác tính, ung thư cơ quan tiêu hóa (ví dụ, dạ dày, ruột, v.v.), v.v.), các bệnh ung thư và mạn tính đi kèm với nó, ung thư ác tính, rối loạn nội tiết (bệnh Addison, hội chứng Cushing, u tuyến thượng thận, cường aldosterol nguyên phát, v.v.), bệnh của cơ quan sinh dục/tiết niệu nam (viêm bàng quang, phì tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh qua đường tình dục, v.v.), bệnh phụ khoa (rối loạn mãn kinh, ngộ độc máu thai kỳ, lạc nội mạc tử cung, xơ hóa tử cung, bệnh buồng trứng, bệnh tuyến vú, bệnh lây truyền qua đường tình dục, v.v.), bệnh truyền nhiễm (bệnh truyền nhiễm do virus, ví dụ, virus cytomegalo, virus cúm và virus ecpet, bệnh truyền nhiễm do rickettsial, bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn, v.v.), chứng ngộ độc máu (nhiễm trùng máu, sốc nhiễm khuẩn, endotoxic shock, nhiễm trùng máu gram âm, hội chứng sốc chất độc, v.v.), bệnh da liễu (sẹo lồi, u máu, bệnh vẩy nến, v.v.).

Để dùng cho mục đích chữa bệnh được đề cập trên đây, liều lượng dùng, tất nhiên, sẽ thay đổi tùy theo hợp chất được sử dụng, phương thức dùng, phương pháp điều trị mong muốn và rối loạn cần điều trị. Ví dụ, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế, nếu được xông, có thể nằm trong khoảng từ 0,05 microgam trên mỗi trên mỗi kilogram thể trọng ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 microgam trên mỗi trên mỗi kilogram thể trọng ($\mu\text{g/kg}$). Theo cách khác, nếu hợp chất này được dùng qua đường miệng, tiếp theo, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam trên mỗi trên mỗi kilogram thể trọng ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 milligrams trên mỗi trên mỗi kilogram thể trọng (mg/kg).

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó có thể được sử dụng riêng biệt nhưng sẽ thường được dùng ở dạng dược phẩm trong đó hợp chất/muối có công thức (I) (thành phần hoạt tính) được kết hợp với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này, kết hợp với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất thêm quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế bao gồm trộn hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được xác định trong bản mô tả này với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Các quy trình thông thường để lựa chọn và bào chế dược phẩm thích hợp được mô tả trong, ví dụ, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế là các chất thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường, rượu đường, tinh bột, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lecithin, huyết thanh protein, như albumin huyết thanh của người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất gốc xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyetylen-polyoxypropylen-polyme khối, polyetylen glycol và mỡ cừu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông hít, trong trực tràng, trong mũi, trong má, trong âm đạo hoặc dạng viên cấy. Việc dùng qua đường miệng là được ưu tiên. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa bất kỳ tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng không độc thông thường. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong não tủy, vùng tổn thương và trong sọ.

Dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, ví dụ, dưới dạng hỗn dịch nước hoặc dầu tiêm vô trùng. Các hỗn dịch này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng tác nhân phân tán hoặc thấm ướt (như, ví dụ, Tween 80) và tác nhân tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm tiêm vô khuẩn cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm vô khuẩn trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, sử dụng được theo đường ngoài tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất pha loãng và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là mannitol, nước, dung dịch nhũ tương và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu cố định vô khuẩn thông thường được sử dụng làm dung môi

hoặc môi trường huyền phù hóa. Nhằm mục đích này, dầu ôn hòa, cố định bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như oleic axit và các dẫn xuất glyxerit của nó là hữu ích trong việc bào chế chế phẩm tiêm, như các dầu được dùng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt ở dạng polyoxyetyl hóa của chúng. Dung dịch hoặc hỗn dịch dạng dầu còn có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán rượu mạch dài.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều chấp nhận được qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, bột, hạt, và hỗn dịch và dung dịch nước. Các dạng liều này được bào chế theo kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong trường hợp viên nén dùng qua đường miệng, chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Tác nhân bôi trơn, như magie stearat, cũng thường được thêm vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô sấy khô. Khi hỗn dịch nước được dùng qua đường miệng, hoạt chất được kết hợp với chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số tác nhân tạo ngọt, tạo mùi hoặc tạo màu cũng có thể được thêm vào.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên đặt để dùng thuốc theo đường trực tràng. Dược phẩm như vậy có thể được điều chế bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính với tá dược không gây kích thích phù hợp, tá dược này ở dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các nguyên liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng bằng cách xịt vào mũi hoặc xông. Các dược phẩm này được bào chế theo theo các kỹ thuật đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và có thể được bào chế ở dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, chất hoạt hóa hấp thu để gia tăng độ sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân tán khác đã biết trong art.

Tùy thuộc vào đường dùng, tốt hơn nếu dược phẩm này chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 99 % trọng lượng, tốt hơn nữa nếu từ 0,05 đến 80 % trọng lượng, còn tốt hơn nếu từ 0,10 đến 70 % trọng lượng, và cũng tốt

hơn nữa nếu từ 0,10 đến 50 % trọng lượng, toàn bộ các phần trăm trọng lượng này tính theo tổng lượng được phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế (nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó) có thể còn được dùng với các hợp chất khác được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh nêu trên.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến phép trị liệu kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm hoặc chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được dùng với một hoặc nhiều chất trị liệu khác để điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh nêu trên. Các chất trị liệu này có thể được chọn từ các chất sau:

- (i) Chất phong bế thụ thể angiotensin II như Candesartan, Losartan, Valsartan, Irbesartan, Telmisartan, Olmisartan hoặc Azilsartan;
- (ii) Thuốc lợi tiểu;
- (iii) Chất ức chế ACE và Renin;
- (iv) Chất đối kháng thụ thể adrenergic alpha; và
- (v) Thuốc giãn mạch.

Các sản phẩm kết hợp này sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong khoảng liều lượng được mô tả trong bản mô tả này và các dược chất khác trong khoảng liều lượng được phê chuẩn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ, sáng chế sẽ được giải thích có dựa vào các ví dụ minh họa sau, trong đó các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng được sử dụng là mua được từ các nhà cung cấp hoặc được điều chế theo các quy trình trong các tài liệu chuyên ngành.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi ở 400 MHz hoặc 300 MHz như đã nêu và ở 300,3K trừ khi có quy định khác; độ dịch chuyển hóa học (δ) được thông báo theo phần triệu. Phổ được ghi bằng cách sử dụng thiết bị Bruker 400 AVANCE được lắp bộ dò 5mm BBFO được điều hành bởi phần mềm Bruker TopSpin 2.1, hoặc bằng thiết bị Bruker 400 AVANCE-III được lắp bộ dò 5mm BBFO được điều hành bởi phần mềm Bruker TopSpin 3.0, hoặc bằng thiết bị Bruker 300MHz AVANCE II được lắp bộ dò 5mm DUL được điều hành bởi phần mềm Bruker TopSpin 1.3.

Độ tinh khiết được đánh giá bằng cách sử dụng một hoặc nhiều cách sau:

- UPLC với dò UV (mảng diot quang) trong khoảng bước sóng rộng, thường nằm trong khoảng từ 220-450 nm, bằng cách sử dụng hệ Waters Acquity

UPLC được lắp cột Acquity UPLC BEH hoặc HSS C18 (đường kính trong 2,1mm x chiều dài 50mm) hoạt động ở 50 hoặc 60 °C. Pha động thường gồm có axetonitril hoặc metanol được trộn với nước chứa axit formic 0,1% hoặc amoniac 0,025%. Phổ khối được ghi bằng khối phổ kế bốn cực đơn Waters SQD bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa áp suất khí quyển.

- UPLC dò UV (mảng điốt quang) trong khoảng bước sóng rộng, thường nằm trong khoảng từ 200-500 nm, bằng cách sử dụng hệ Waters Acquity H-Class UPLC được điều hành bởi phần mềm Empower-2. Phổ khối được ghi bằng khối phổ kế bốn cực đơn Waters SQD bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện. Pha động gồm có 5 mM amoni axetat hoặc axit formic 0,1% trong nước và axetonitril bằng cách sử dụng cột Acquity UPLC BEH hoặc HSS C18 (đường kính trong 2,1mm x chiều dài 50mm).
- LCMS với dò UV (mảng điốt quang) trong khoảng bước sóng rộng, thường nằm trong khoảng từ 200-500 nm và việc dò còn được quan sát ở bước sóng 260 nm và tần số 80, bằng cách sử dụng hệ Shimadzu Nexera LCMS-2020 được điều hành bởi phần mềm Lab Solution. Phổ khối được ghi bằng khối phổ kế bốn cực đơn bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện. Pha động gồm có 20 mM amoni axetat trộn với nước và metanol bằng cách sử dụng cột Waters X-bridge (C18, 5 µm, đường kính trong 4,6 mm X 150 mm).
- LCMS với dò UV (mảng điốt quang) trong khoảng bước sóng rộng, thường nằm trong khoảng từ 200-500 nm, bằng cách sử dụng hệ Waters ZQ-2000 được điều hành bởi phần mềm Empower-1. Phổ khối được ghi bằng khối phổ kế bốn cực đơn Waters ZQ bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện. Pha động gồm có amoniac 0,1% trộn với nước và axetonitril bằng cách sử dụng cột Waters X-bridge (C18, 5 µm, đường kính trong 4,6 mm X 150 mm).

Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký pha thông thường trên silic oxit, bằng cách sử dụng ống Biotage hoặc Isolute KP-Sil hoặc ống Kinesis Telos Silica, hoặc trên silic oxit bazơ, bằng cách sử dụng ống Biotage hoặc Isolute KP-NH, hoặc bằng phương pháp sắc ký pha đảo, bằng cách sử dụng ống Biotage hoặc Isolute KP-C18-HS hoặc bằng ống SCX-2 hoặc giải phóng theo mẻ Strata, hoặc bằng HPLC điều chế.

HPLC điều chế được tiến hành bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hệ sau:

- Hệ Agilent Technologies 1100 Series hoặc hệ Waters LC/MS tinh chế tự động thường sử dụng cột Waters đường kính trong 19 mm x chiều dài 250 mm C18 như XBridge hoặc SunFire 5 μ m các chất ở nhiệt độ trong phòng.
- Hệ Shimadzu HPLC điều chế thường sử dụng đường kính trong 19 mm x chiều dài 150 mm cột C18 5 μ m hoặc đường kính trong 20mm x chiều dài 250mm cột C8 5 μ m các chất ở nhiệt độ trong phòng. Hệ Shimadzu HPLC điều chế được điều hành bởi phần mềm LC-Solution.

Pha động thường gồm có axetonitril hoặc metanol trộn với nước chứa axit formic 0,1% hoặc amoniac 0,1%, trừ khi có quy định khác.

Rt trong các ví dụ sau có nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C.

Các chữ viết tắt

Ac	axetyl
AcOH	axit axetic
app.	biểu kiến (phổ)
aq	dung dịch nước
Bn, Bzl	benzyl
BOC, Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bp	điểm sôi,
br	rộng (phổ)
Bu, <i>n</i> -Bu	butyl thường (bậc một)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
CBZ, Cbz	benzyloxycarbonyl
CD ₂ Cl ₂	diclometan đơteri hóa
CDCl ₃	clorofom đơteri hóa
CD ₃ CN	axetonitril đơteri hóa
<i>m</i> -CPBA	axit <i>meta</i> -cloperoxybenzoic
Cy	xyclohexyl
Δ	độ dịch chuyển hóa học tính theo ppm từ tetrametylsilan
d	ngày; vạch đôi (phổ);
dba	dibenzylidenaxeton

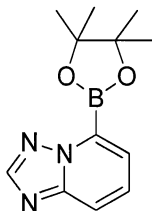
DCM	diclometan
DCM- <i>d</i> ₂	diclometan đơteri hóa
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
dioxan	1,4-dioxan
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMA	dimetylaxetamit
DMF	dimetylformamit
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetylformamit dimetyl axetal
DMSO	dimetyl sulfoxit
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetyl sulfoxit đơteri hóa
DPPA	Diphenylphosphoryl azit
dppf	1,1'- bis(diphenylphosphanyl) feroxen
chất phản ứng Eaton	dung dịch pentoxit phát quang 7,7% trọng lượng trong axit metansulfonic
ES	phun điện
Et	etyl
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
h	giờ
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridini-3-oxit hexaflophosphat
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
Hz	hec
IPA	rượu <i>iso</i> -propylic
L	lit
LDA	lithi diisopropylamit
μ	micro
m	đa vạch (phổ); mét; ml
M	phân tử gam (mol trên lit); mega
Me	metyl

MeOH	metanol
Metanol- d_4	metanol đơteri hóa
mg	miligam
min	phút; tối thiểu
mL	mililit
mmol	milimol
Mmolar	mili phân tử gam (mili phân tử gam trên lit, mM)
mol	mol; phân tử (ví dụ, theo trọng lượng phân tử)
Mp	điểm chảy
Ms, mesyl	metylsulfonyl
MS	phổ khối
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
MW	trọng lượng phân tử
m/z	tỷ lệ khối lượng/điện tích
NaHMDS	natri hexametyldisilazan
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimit
NCS	<i>N</i> -closuccinimit
nm	nanomet
NMP	<i>N</i> -metylpyrolidon
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
[(Cinnamyl)PdCl] $_2$	Bis[xinamyl paladi(II) clorua]
Obsc.	đỉnh bị mờ (phổ)
petrol	xăng có điểm sôi nằm trong khoảng từ 40-60 °C
Ph	phenyl
Phase Separator	Thiết bị tách pha Biotage (Part # 120-1908-F)
PMB	<i>p</i> -metoxybenzyl
ppm	phần triệu
ppt	chất kết tủa
Pr, <i>n</i> -Pr	propan-1-yl
<i>i</i> Pr	isopropyl
PTFE	polytetrafloetylen
q	vạch bốn (phổ)

rt	nhiệt độ trong phòng
s	vạch đơn (phổ); giây
sat.	bão hòa
SCX	nhựa trao đổi cation mạnh
STAB	natri triaxetoxo bohydrua
t	vạch ba (phổ)
<i>t</i>	thời gian; nhiệt độ theo độ Celsius (°C)
TEA	triethylamin
Tf, trifyl	triflometansulfonyl
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	trifloaxetic anhydrit
THF	tetrahydrofuran
tlc	sắc ký lớp mỏng
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-1,2-etylendiamin
TMS	trimetylsilyl
Ts, tosyl	<i>para</i> -toluensulfonyl
UV	cực tím
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten
X-Phos	2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

1. Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1 5-(Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin

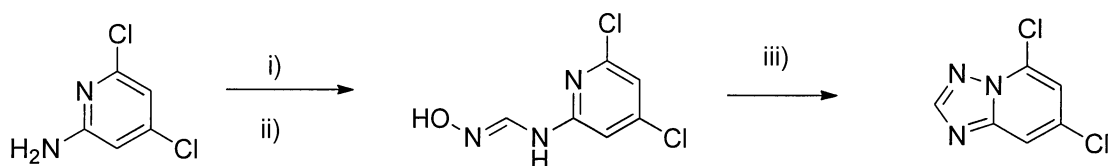


Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 143329-58-2, 0,25 g, 1,262 mmol), bis(pinacolato)DMSO khô (0,401 g, 1,578 mmol) và kali axetat (0,248 g, 2,52 mmol) trong DMF khô (6,31 mL) được tạo chân không và làm sạch bằng nitơ. Bổ sung PdCl₂(dppf) (0,052 g, 0,063 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100 °C trong môi trường nitơ trong 20 h. Pha

ioăng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và lọc qua celite. Đệm celite được rửa bằng EtOAc và dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu nâu. Chất này được chuyển sang giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS ES⁺: 246

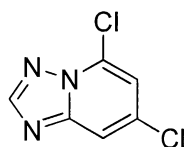
Sơ đồ 1



Hợp chất trung gian 2

Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA ii) NH₂OH.HCl, MeOH iii) chất phản ứng Eatons

Hợp chất trung gian 2 5,7-Diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



Bước 1:

DMF-DMA (5,13 mL, 38,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,6-diclopyridin-2-amin (CAS 116632-24-7, 5 g, 30,7 mmol) trong EtOH (150 mL). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 85 °C trong 75 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, dung môi được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra (*E*)-*N'*-(4,6-diclopyridin-2-yl)-*N,N*-dimetylmétanimitamit dưới dạng dầu màu nâu mà nó được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

Hydroxylamin hydroclorua (2,99 g, 43,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (*E*)-*N'*-(4,6-diclopyridin-2-yl)-*N,N*-dimetylmétanimitamit (6,70 g, 30,7 mmol) trong MeOH (133 mL) trong môi trường nito. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h và tiếp theo, cô *trong chân không*. Cặn được nghiền với nước và chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước. Chất rắn được sấy khô trong chân không qua đêm để tạo ra (*E*)-*N*-(4,6-diclopyridin-2-yl)-*N'*-hydroxymétanimitamit.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,13 (s, 2 H) 7,68 (d, $J = 10$ Hz, 1 H) 9,89 (d, $J = 10$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H)

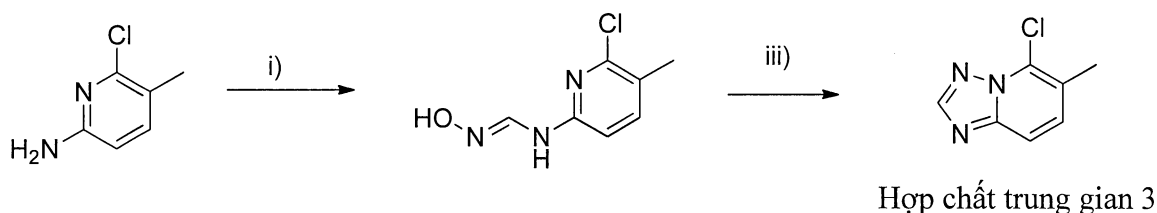
Bước 3:

(*E*)-*N*-(4,6-diclopyridin-2-yl)-*N'*-hydroxymetaniminitamit (6,12g, 29,7 mmol) và chất phản ứng Eaton (30 mL) được kết hợp và đun nóng đến 105 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước đá và bazơ hóa bằng K_2CO_3 rắn đến độ pH=8. Dung dịch thu được được chiết hai lần bằng EtOAc, và gom các lớp hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để tạo ra chất rắn màu nâu. Chất rắn được kết tinh từ MTBE để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,76 (d, $J = 2$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J = 2$ Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H)

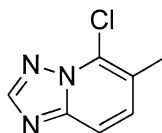
MS ES^+ : 188

Sơ đồ 2



Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA, tiếp theo, $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ ii) TFAA

Hợp chất trung gian 3 5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



Bước 1:

Dung dịch chứa 6-clo-5-metylpyridin-2-amin (CAS 442129-37-5, 1 g, 7,01 mmol) trong IPA (10 mL) được xử lý bằng DMF-DMA (1,315 mL, 9,82 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được dừng cấp nhiệt, xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua (0,682 g, 9,82 mmol) và đun nóng đến 50 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và cặn được

tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng) để tạo ra *N'*-(6-clo-5-metylpyridin-2-yl)-*N*-hydroxymetaniminitamit.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 9,43 - 9,53 (m, 1 H) 10,17 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 186

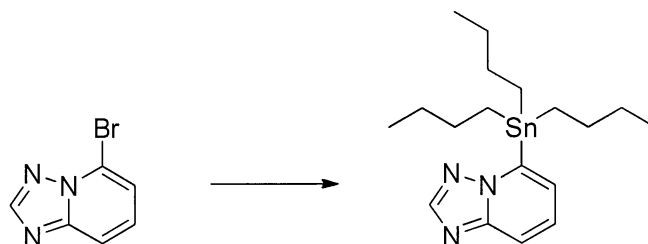
Bước 2:

Huyền phù chứa *N'*-(6-clo-5-metylpyridin-2-yl)-*N*-hydroxymetaniminitamit (0,5 g, 2,69 mmol) trong THF (7 mL) được xử lý bằng TFAA (0,419 mL, 2,96 mmol) và đun nóng đến 40 °C trong 2,5h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc (x2). Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-40 % EtOAc trong xăng trên silic oxit) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 7,65 - 7,75 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 168

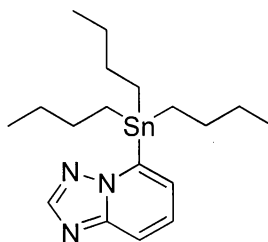
Sơ đồ 3



Hợp chất trung gian 4

Hợp chất trung gian 4

5-(Tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



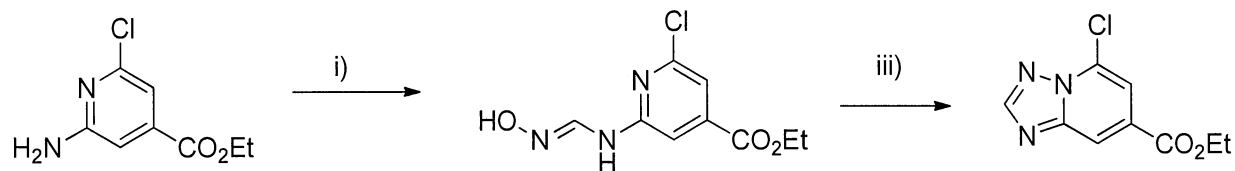
Bổ sung n-BuLi [2,5M trong hexan] (4,85 mL, 12,1 mmol) nhỏ giọt trong thời gian 5 phút vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 143329-58-2, 2 g, 10,1 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường

nitor. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 20 phút. Bổ sung tri-*n*-butyl thiếc clorua (3,29 mL, 12,1 mmol) trong thời gian 5 min bằng cách bổ sung bằng xiranh vào hỗn hợp phản ứng đang khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 45 phút nữa. Phản ứng này được dập tắt ở -78°C bằng (dung dịch nước) NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, tiếp theo, làm khô trên Na_2SO_4 . Sản phẩm thô được hấp thụ vào đất tảo diatomit và tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit bazơ (0-20% EtOAc/xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 9 H) 1,19 - 1,33 (m, 12 H) 1,45 - 1,63 (m, 6 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

MS ES^+ : 410

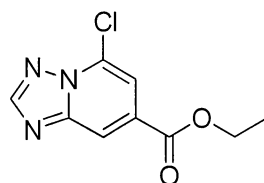
Sơ đồ 4



Hợp chất trung gian 5

Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA, tiếp theo, $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ ii) TFAA

Hợp chất trung gian 5 Ethyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat

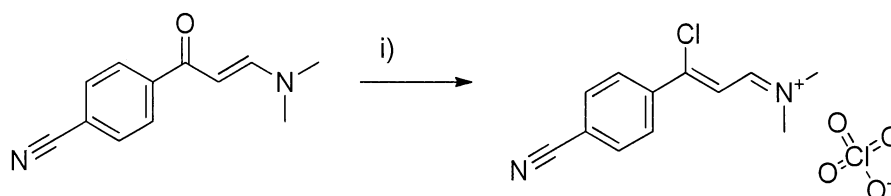


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 3) từ etyl 2-amino-6-clopyridin-4-carboxylat (CAS 28056-05-5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,32 - 1,44 (m, 3 H) 4,34 - 4,45 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H)

MS ES^+ : 226

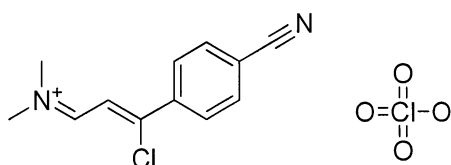
Sơ đồ 5



Hợp chất trung gian 6

Chất phản ứng: i) POCl₃, DCM

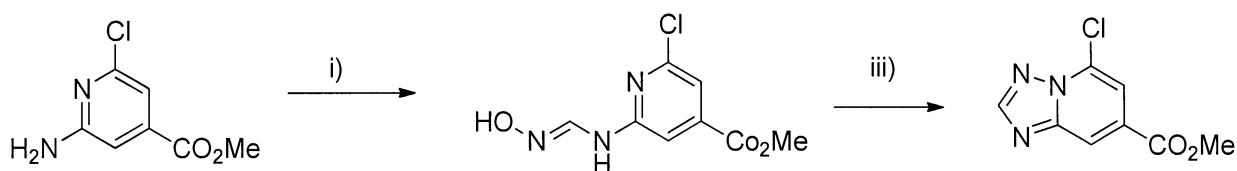
Hợp chất trung gian 6 [(2Z)-3-clo-3-(4-xyanophenyl)prop-2-en-1-yliden]dimetylazani perclorat



POCl₃ (0,512 mL, 5,49 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 4-[(E)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-yl]benzonitril (CAS 96604-38-5, 1,1 g, 5,49 mmol) trong DCM (5,5 mL) ở nhiệt độ 0 °C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa lithi perclorat (1,753 g, 16,48 mmol) trong nước (14 mL) và chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, tiếp theo, rửa bằng nước và dietyl ete lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,70 (s, 3H) 3,81 (s, 3 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,20 - 8,29 (m, 2 H) 9,01 - 9,09 (m, 1 H)

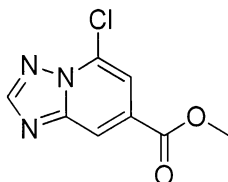
Sơ đồ 6



Hợp chất trung gian 7

Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA, tiếp theo, NH₂OH.HCl ii) TFAA

Hợp chất trung gian 7 Metyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat

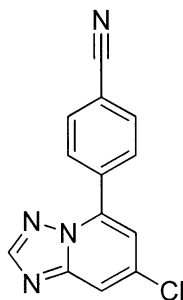


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 3) từ methyl 2-amino-6-clopyridin-4-carboxylat (CAS 1005508-80-4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,81 (s, 1 H)

MS ES⁺: 212

Hợp chất trung gian 8 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

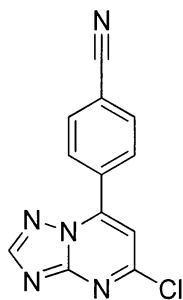


Huyền phù chứa 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2, 1,5 g, 7,98 mmol), axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 1,231 g, 8,38 mmol), PdCl₂(dppf) (0,292 g, 0,399 mmol) và Na₂CO₃ (0,888 g, 8,38 mmol) trong dioxan (22 mL) và nước (4,4 mL) được loại khí và nạp đầy lại bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 2 H) 8,57 - 8,67 (m, 1 H)

MS ES⁺: 255

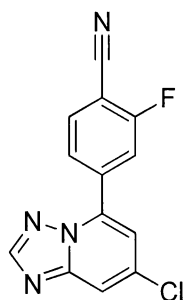
Hợp chất trung gian 9 4-{5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Nước (35 mL) được bổ sung vào huyền phù trong khi khuấy chứa 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (CAS 78706-26-0, 2 g, 10,58 mmol), PdCl₂(dppf) (0,774 g, 1,058 mmol), Na₂CO₃ (1,178 g, 11,11 mmol) và axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 1,555 g, 10,58 mmol) trong dioxan (176 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 60 °C trong 2 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng DCM (3 x). Thu gom dịch chiết hữu cơ và cô đặc. Sản phẩm thô được nạp vào ống trao đổi cation, rửa bằng MeOH, tiếp theo, rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M/MeOH. Cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS ES⁺: 256

Hợp chất trung gian 10 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril

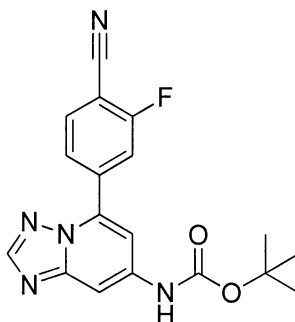


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ 5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 3) và axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 (1 H, d, J = 2 Hz) 8,13 - 8,19 (2 H, m) 8,21 - 8,28 (2 H, m) 8,63 (1 H, s)

MS ES⁺: 273

Hợp chất trung gian 11 *tert*-Butyl *N*-[5-(4-cyano-3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate

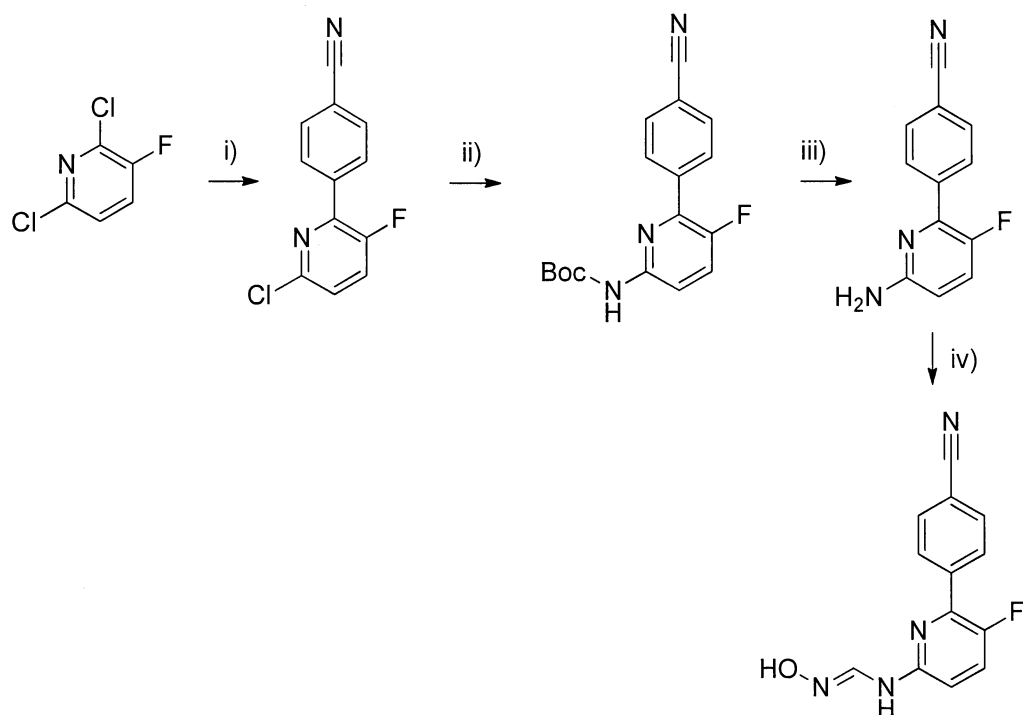


Dung dịch chứa 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-fluorobenzonitril (Hợp chất trung gian 10, 3,55 g, 9,11 mmol), *tert*-butyl carbamat (CAS 4248-19-5, 1,281 g, 10,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,835 g, 0,911 mmol), dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,230 g, 0,483 mmol) và Cs₂CO₃ (8,91 g, 27,3 mmol) trong dioxan (30 mL) được loại khí và nạp đầy lại bằng N₂ ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong môi trường N₂ đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc và rửa bằng nước muối, tách pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Cho cặn thu được được hấp thụ vào MgSO₄ và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 8,10 - 8,23 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H)

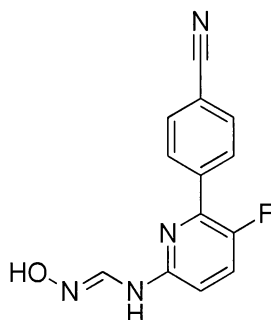
MS ES⁺: 354

Sơ đồ 7



i) Tetrakis K₂CO₃, axit 4-xyanoboronic, ii) Pd₂(dba)₃, Cs₂CO₃, *tert*-butyl carbamat, dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin, iii) HCl, dioxan, iv) DMF-DMA, IPA, NH₂OH.HCl

Hợp chất trung gian 12 (*E*)-*N*-[6-(4-xyanophenyl)-5-flopyridin-2-yl]-*N'*-hydroxymetaniminitamit



Bước 1:

Huyền phù chứa 2,6-diclo-3-flopyridin (CAS 52208-50-1, 0,5 g, 3,01 mmol), axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 0,487 g, 3,31 mmol), tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (0,139 g, 0,120 mmol) và K₂CO₃ (0,833 g, 6,02 mmol) trong THF (6 mL) và nước (3 mL) được xối N₂ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày nghỉ cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Tách pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được

bằng sắc ký nhanh (0-100 % DCM trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)benzonitril.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 1 H) 7,92 - 8,13 (m, 5 H)

MS ES⁺: 233

Bước 2:

Bình phản ứng chứa huyền phù chứa 4-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)benzonitril (0,300 g, 1,290 mmol), *tert*-butyl carbamat (0,181 g, 1,547 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,031 g, 0,064 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,118 g, 0,129 mmol) và Cs₂CO₃ (1,26 g, 3,87 mmol) trong dioxan (5 mL) được tạo chân không và nạp lại bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% DCM trong xăng tiếp theo, 0-50% EtOAc trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[6-(4-xyanophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbamate.

MS ES⁻ = 312

Bước 3:

Dung dịch chứa *tert*-butyl [6-(4-xyanophenyl)-5-flopyridin-2-yl]carbamate (0,325 g, 0,519 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 0,648 mL, 2,59 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Bổ sung thêm HCl (0,648 mL, 2,59 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50 °C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và cạn thu được được tinh chế bằng SCX-2, nạp và rửa bằng MeOH tiếp theo, rửa giải bằng 2M NH₃ trong MeOH. Gom các phân đoạn phù hợp và cô trong chân không để tạo ra 4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)benzonitril.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 4,63 (br. s., 2 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 2 H) 8,07 - 8,20 (m, 2 H)

MS ES⁺: 214

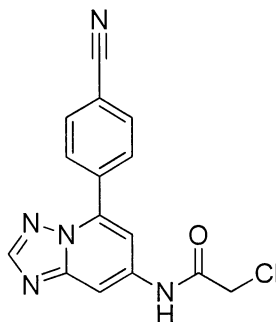
Bước 4:

Dung dịch chứa 4-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)benzonitril (0,160 g, 0,750 mmol) và DMF-DMA (0,141 mL, 1,05 mmol) trong IPA (2,5 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 h. Giảm nhiệt độ xuống 50 °C và hydroxylamin hydroclorua (73,0 mg, 1,05 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50 °C trong 30 min tiếp theo, cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và cặn thu được được nghiền với EtOH, lọc và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 - 7,26 (m, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 8,06 (m, 3 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 9,57 - 9,65 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H)

MS ES⁺ = 257

Hợp chất trung gian 13 2-clo-*N*-(5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)axetamit

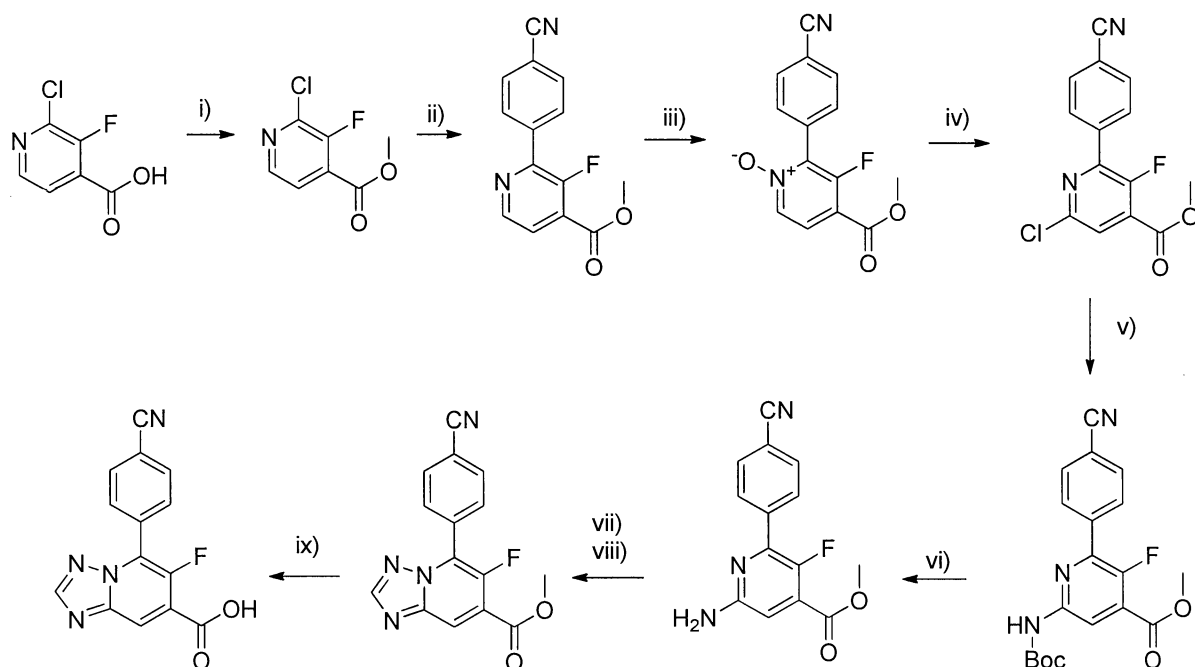


Dung dịch chứa TEA (0,308 mL, 2,208 mmol) và muối HCl của 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 100) (200 mg, 0,736 mmol) trong DMF (2,5 mL) được làm lạnh xuống 0 °C và cloaxetyl clorua (CAS 79-04-9, 0,088 mL, 1,104 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 4,40 (s, 2 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,13 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 9,81 - 9,98 (m, 1 H)

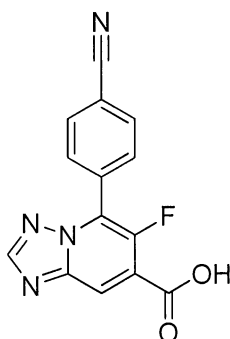
MS ES⁺: 312

Sơ đồ 8



Chất phản ứng: i) TMS-diazometan, MeOH, DCM ii) (axit 4-xyanophenyl boronic, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Na_2CO_3 , dioxan, nước iii) *m*-CPBA, DCM, iv) POCl_3 , v) tert-butyl carbamat, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin, Cs_2CO_3 , dioxan, vi) HCl , dioxan, vii) DMF-DMA, TEA, IPA, tiếp theo, hydroxylamin hydroclorua, viii) TFAA, THF, ix) LiOH , MeOH, THF

Hợp chất trung gian 14 Axit 5-(4-xyanophenyl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic



Bước 1:

Huyền phù chứa axit 2-clo-3-flopyridin-4-carboxylic CAS 628691-93-0, 2 g, 11,39 mmol) trong MeOH (7 mL) và DCM (21 mL) ở nhiệt độ 0 °C được xử lý bằng TMS-Diazometan (5,70 mL, 11,39 mmol) theo kiểu nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 0,5 h. Phản ứng này được dập tắt bằng AcOH (0,5 mL) và cô trong

chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra metyl 2-clo-3-flopyridin-4-carboxylat.

¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H)

Bước 2:

Huyền phù chứa metyl 2-clo-3-flopyridin-4-carboxylat (1,7 g, 8,97 mmol), axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 1,384 g, 9,42 mmol), sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,366 g, 0,448 mmol) và Na₂CO₃ (0,998 g, 9,42 mmol) trong dioxan (25 mL) và nước (5 mL) được xối N₂ và đun nóng đến 100°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% DCM trong xăng trên SiO₂) để tạo ra metyl 2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat.

¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,83 - 7,99 (m, 3 H) 8,08 - 8,20 (m, 2 H) 8,64 - 8,72 (m, 1 H)

MS ES⁺: 257

Bước 3:

Dung dịch chứa metyl 2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat (1,27 g, 4,96 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý bằng *m*-CPBA (1,326 g, 7,68 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM, rửa bằng dung dịch bicarbonat bão hòa, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không để tạo ra 2-(4-xyanophenyl)-3-flo-4-(metoxycarbonyl)pyridin 1-oxit, mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế

¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H)

MS ES⁺: 273

Bước 4:

Dung dịch chứa 2-(4-xyanophenyl)-3-flo-4-(metoxycarbonyl)pyridin 1-oxit (1,35 g, 4,96 mmol) trong POCl₃ (9,24 mL, 99 mmol) được gia nhiệt đến 60 °C trong 24 h.

Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cần thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-50% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra methyl 6-clo-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,85 - 7,96 (m, 3 H) 8,10 - 8,19 (m, 2 H)

MS ES⁺: 291

Bước 5:

Bình phản ứng được nạp methyl 6-clo-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat (1,03 g, 3,54 mmol), *tert*-butyl carbamat (0,830 g, 7,09 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,068 g, 0,142 mmol), Cs₂CO₃ (2,309 g, 7,09 mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,065 g, 0,071 mmol). Bình phản ứng này được tạo chân không và nạp lại bằng N₂ ba lần. Bổ sung dioxan (12 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra methyl 6-((*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat, mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 1,55 (s, 9 H) 3,98 (s, 3 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,13 (s, 2 H) 8,29 - 8,42 (m, 1 H)

MS ES⁺: 316 (M⁺Bu)

Bước 6:

Dung dịch chứa methyl 6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat (1,37 g, 3,69 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 4,61 mL, 18,45 mmol) trong dioxan (15 mL) được gia nhiệt đến 50 °C qua đêm. Bổ sung thêm HCl (4M trong dioxan, 4,61 mL, 18,45 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60 °C trong 2 h nữa. Hỗn hợp này được cô *trong chân không* để tạo ra methyl 6-amino-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat hydroclorua thô, mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

MS ES⁺: 272

Bước 7:

Dung dịch chứa metyl 6-amino-2-(4-xyanophenyl)-3-flopyridin-4-carboxylat hydroclorua (1,1 g, 3,57 mmol), TEA (0,498 mL, 3,57 mmol) và DMF-DMA (0,766 mL, 5,72 mmol) trong IPA (10 mL) được gia nhiệt đến 80 °C trong 1 giờ. Bổ sung thêm TEA (0,498 mL, 3,57 mmol) và DMF-DMA (0,766 mL, 5,72 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt qua đêm ở 80 °C. Bổ sung thêm TEA (0,498 mL, 3,57 mmol) và DMF-DMA (0,766 mL, 5,72 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 3 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 50 °C và hydroxylamin hydroclorua (0,397 g, 5,72 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50 °C trong 30 phút nữa. Bổ sung thêm hydroxylamin hydroclorua (0,397 g, 5,72 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn thu được được hấp thụ vào MgSO₄ và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng, tiếp theo, 0-20% MeOH trong EtOAc trên silic oxit bazơ) để tạo ra metyl 2-(4-xyanophenyl)-3-flo-6-[(E)-N'-hydroxyimitamido]pyridin-4-carboxylat.

MS ES⁺: 315

Bước 8:

Dung dịch chứa metyl 2-(4-xyanophenyl)-3-flo-6-[(E)-N'-hydroxyimitamido]pyridin-4-carboxylat (1,1 g, 3,50 mmol) trong THF (15 mL) được xử lý bằng TFAA (1,978 mL, 14,00 mmol) và đun nóng đến 40 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng NaHCO₃ bão hòa và cho phân bố giữa DCM và nước. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Cặn thu được được nghiền với EtOH, lọc và sấy khô để tạo ra metyl 5-(4-xyanophenyl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,93 - 4,03 (m, 3 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,08 - 8,15 (m, 2 H) 8,44 - 8,53 (m, 1 H) 8,67 - 8,71 (m, 1 H)

MS ES⁺: 297

Bước 9:

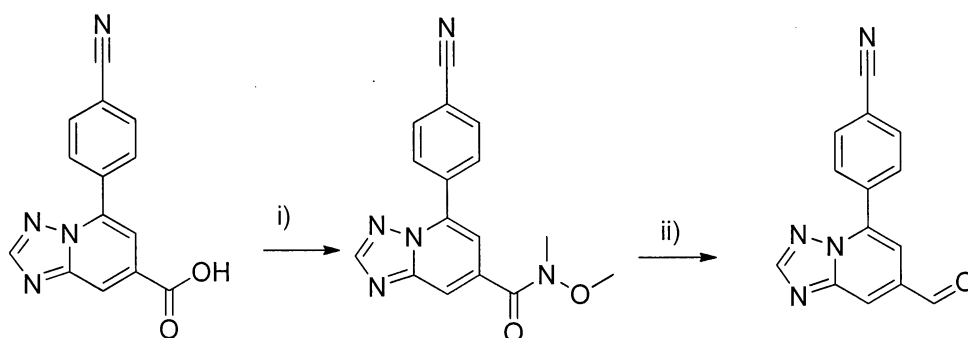
Dung dịch chứa metyl 5-(4-xyanophenyl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat (220 mg, 0,743 mmol) và LiOH (2M trong nước, 3,71 mL, 7,43 mmol)

trong THF (4 mL) và MeOH (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Bổ sung HCl 2N (3,71 mL) và cho hỗn hợp phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra axit 5-(4-xyanophenyl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian 14)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 - 8,03 (m, 2 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 8,35 - 8,47 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 14,01 - 14,19 (m, 1 H)

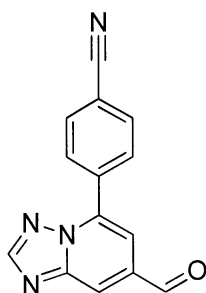
MS ES⁺ 237 (M-CO₂H)

Sơ đồ 9



Chất phản ứng: i) HBTU, N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua, TEA, DMF ii) LiAlH₄, THF

Hợp chất trung gian 15 4-(7-Formyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril



Bước 1:

HBTU (19,6 g, 50 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung vào huyền phù trong khi khuấy chứa axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (Ví dụ 41, 12,40 g, 47 mmol), N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (6,9 g, 70 mmol) và TEA (16,3 mL, 117 mmol) trong DMF khô (150 mL) và giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc và rửa bằng nước (x 3). Cô pha hữu cơ và cạn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong EtOAc trên

SiO₂) để tạo ra 5-(4-xyanophenyl)-*N*-metoxy-*N*-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,40 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 7,53 (m, 1H) 7,85 (m, 2H) 8,12 (m, 2H) 8,24 (m, 1H) 8,46 (s, 1H).

MS ES⁺: 308.

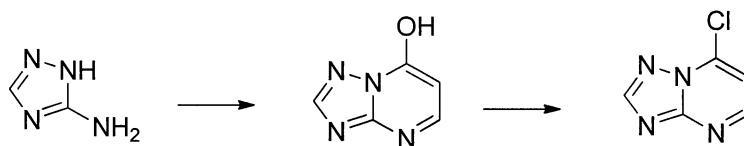
Bước 2:

Bổ sung nhỏ giọt LiAlH₄ 1M trong THF (0,72 mL, 0,72 mmol) vào dung dịch trong khi khuấy chứa 5-(4-xyanophenyl)-*N*-metoxy-*N*-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit (300 mg, 0,98 mmol) trong THF khô (10 mL) ở nhiệt độ -10 °C. Sau 30 min, bổ sung HCl 1 M (dung dịch nước) (5 mL) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc, tiếp theo, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô để tạo ra 4-(7-formyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 (m, 1H) 7,88 -7,90 (m, 2H) 8,13 - 8,15 (m, 2H) 8,31 - 8,33 (m, 1H) 8,55 (s, 1H) 10,18 (s, 1H),

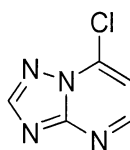
MS ES⁺: 249

Sơ đồ 10



Chất phản ứng: i) axit 2-hydroxy succinic, H₂SO₄, ii) POCl₃, tetraetyl amoni clorua

Hợp chất trung gian 16 7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin



Bước 1:

Bổ sung axit 2-hydroxysuccinic (CAS 97-67-6, 33,5 g, 250 mmol, 1,05 đương lượng) ở dạng bột vào dung dịch axit sulfuric đặc được làm lạnh bằng đá lạnh trong khi khuấy (95 mL). Bổ sung 1*H*-1,2,4-triazol-5-amin (CAS 61-82-5, 20 g, 238 mmol) với

tốc độ sao cho nhiệt độ được giữ nhỏ hơn 10 °C từ đầu đến cuối. Tiếp theo, để cho hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 h, và tiếp theo, đun nóng ở 100 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh được rót vào hỗn hợp gồm nước và đá nghiền. Độ pH được điều chỉnh đến 10 bằng cách sử dụng NaOH 10N, và dung dịch này được cô *trong chân không*. Lọc vữa thu được, rửa một lần bằng nước lạnh và sấy khô *trong chân không* ở 50 °C để tạo ra [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,82 - 5,84 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,91 - 7,93 (d, J = 7 Hz, 1H) và 8,13 (s, 1H).

MS ES⁺: 155

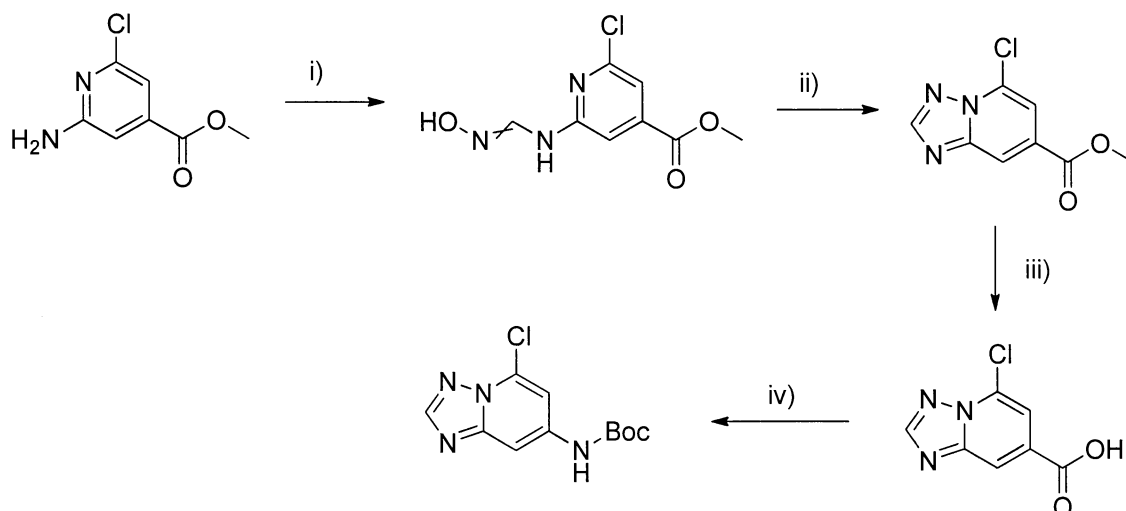
Bước 2:

Hỗn hợp đang khuấy chứa phosphoryl trichlorua (85 mL, 917 mmol, 13 đương lượng), [1,2,4]triazol[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol (9,6 g, 70,53 mmol, 1 đương lượng) và tetraethylamoni clorua (584 mg, 3,53 mmol, 0,05 đương lượng) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 h. Phosphoryl trichlorua dư được loại bỏ trong chân không và cặn được xử lý bằng EtOAc và K₂CO₃ 2 N (dung dịch nước). Ngay khi dừng việc sục khí mạnh, hỗn hợp này được lọc trong chân không. Bánh lọc tạo ra được rửa bằng nước và tiếp theo, sấy khô bằng cách tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN để tạo ra 7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin. Mẻ thứ hai chứa 7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin thu được bằng cách chiết dịch lọc bằng EtOAc. Cả hai mẻ nguyên liệu này đều đủ chất lượng để được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 - 7,7 (m, 1H) 8,76 (s, 1H) 8,82 - 8,84 (m, 1H).

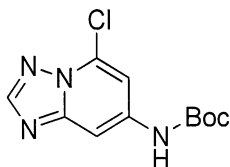
MS ES⁺: 155

Sơ đồ 11



Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA, tiếp theo, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, ii) TFAA, iii) LiOH , THF, MeOH, iv) diphenyl phosphorazidat, TEA, *tert*-butanol, Toluen

Hợp chất trung gian 17 *tert*-Butyl *N*-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamat



Bước 1:

Dung dịch chứa methyl 2-amino-6-clopyridin-4-carboxylat (CAS 1005508-80-4, 10 g, 53,6 mmol) và DMF-DMA (7,18 mL, 53,6 mmol) được gia nhiệt đến 70 °C trong 2 h. Bổ sung thêm DMF-DMA (7,18 mL, 53,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 4h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 50 °C và hydroxylamin hydroclorua (3,72 g, 53,6 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn thu được được nghiền với EtOH. Chất rắn được lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra methyl 2-clo-6-(*N'*-hydroxyimitamido)pyridin-4-carboxylat.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,32 (s, 3 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 10,00 - 10,04 (m, 1 H), 10,40 (s, 1 H)

MS ES^+ : 230

Bước 2:

Dung dịch chứa methyl 2-clo-6-(*N'*-hydroxyimitamido)pyridin-4-carboxylat (12 g, 52,3 mmol) trong THF (100 mL) được xử lý bằng TFAA (14,76 mL, 105 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 40 °C trong 7h, tiếp theo, giữ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi và bazơ hóa bằng NaHCO₃ (dung dịch nước) và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra methyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 4,03 (s, 3 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H) 8,40 - 8,49 (m, 1 H) 8,66 (s, 1 H)

MS ES⁺: 212

Bước 3:

Dung dịch chứa methyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat (6,44 g, 30,4 mmol) trong MeOH (50 mL) và THF (50 mL) được xử lý bằng LiOH (được axit hóa bằng dịch nước 2M, 30,4 mL, 60,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Phản ứng này được axit hóa bằng HCl 2N (30 mL) và thu được chất kết tủa được lọc, rửa bằng MeOH và sấy khô để tạo ra axit 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 13,98 (s, 1 H)

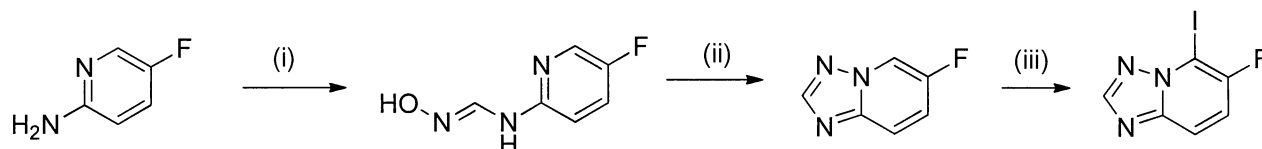
MS ES⁺: 198

Bước 4:

Huyền phù chứa axit 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (4 g, 20,25 mmol) trong toluen (100 mL) được xử lý liên tiếp bằng TEA (4,23 mL, 30,4 mmol), *tert*-butanol (2,90 mL, 30,4 mmol) và diphenyl phosphorazidat (4,36 mL, 20,25 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90 °C trong môi trường N₂ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

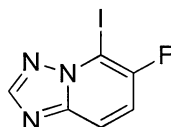
^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 7,18 (s, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H)
7,67 - 7,74 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
MS ES^+ : 213 ($\text{M}-t\text{Bu}$)

Sơ đồ 12



Chất phản ứng: i) DMF-DMA, IPA, tiếp theo, $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$, ii) TFAA, THF iii) lithi magie 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-ide diclorua, Iot, THF

Hợp chất trung gian 18 6-fluoro-5-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin



Bước 1:

Dung dịch chứa 5-flopyridin-2-amin (CAS 21717-96-4, 10 g, 89 mmol) và DMF-DMA (19,11 mL, 143 mmol) trong IPA (100 mL) được gia nhiệt đến $70\text{ }^\circ\text{C}$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống $50\text{ }^\circ\text{C}$ và hydroxylamin hydroclorua (9,92 g, 143 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở $50\text{ }^\circ\text{C}$ trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát và cô trong chân không. Cặn thu được được nghiền với một lượng IPA tối thiểu và một vài giọt nước. Chất kết tủa được lọc và sấy khô để tạo ra *N*-(5-flopyridin-2-yl)-*N'*-hydroxyformimitamit.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,00 - 7,15 (m, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1 H) 8,04 - 8,16 (m, 1 H) 9,41 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 1 H) 10,07 (s, 1 H)

MS ES^+ : 156

Bước 2:

Dung dịch chứa *N*-(5-flopyridin-2-yl)-*N'*-hydroxymetanimamit (13,8 g, 89 mmol) trong THF (148 mL) được xử lý bằng TFAA (25,1 mL, 178 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến $40\text{ }^\circ\text{C}$ trong 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước, bazơ hóa bằng NaHCO_3 rắn và chiết bằng EtOAc. Gom pha hữu cơ, sấy khô

(thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-60% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,65 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,90 - 9,04 (m, 1 H)

MS ES⁺: 138

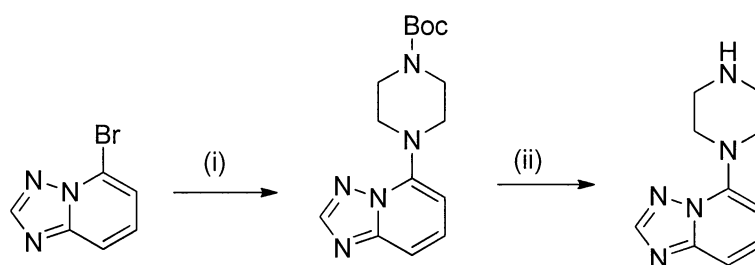
Bước 3:

Bổ sung nhỏ giọt lithi magie 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-ide diclorua (1M THF/toluen) (8,75 mL, 8,75 mmol) vào dung dịch chứa 6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (1 g, 7,29 mmol) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ -20 °C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -20 °C trong 1 h. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa iot (2,221 g, 8,75 mmol) trong THF (20 mL) vào trong thời gian 30 min ở -20 °C và để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được tôi và pha loãng bằng nước. Lọc kết tủa tạo thành và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

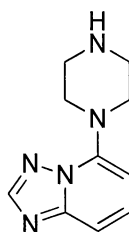
MS ES⁺: 264

Sơ đồ 13



Chất phản ứng: i) N-Boc piperazin, NMP ii) HCl, NMP

Hợp chất trung gian 19 1-{[1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperazin



Bước 1:

Hỗn hợp gồm 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (0,2 g, 1,010 mmol) và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (CAS 57260-71-6, 0,752 g, 4,04 mmol) trong NMP (2 mL) được loại khí bằng nitơ trước khi bức xạ trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng HCl (dung dịch nước 3%) và chiết bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được hấp thụ vào silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra *tert*-butyl 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)piperazin-1-carboxylat.

MS ES⁺: 304

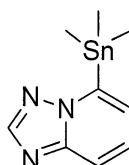
Bước 2:

Bổ sung HCl [4,0 M trong dioxan] (2,53 mL, 10,10 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa *tert*-butyl 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)piperazin-1-carboxylat (0,306 mg, 1,01 mmol) trong NMP (0,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* để loại bỏ HCl dư và cặn được xử lý bằng amoniac trong metanol 7N (5-10mL) và cô lại *trong chân không* để loại bỏ amoniac dư. Mẫu được tinh chế bằng SCX-2, nạp và rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH₃ 1M trong MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,20 - 3,35 (m, 4 H) 3,56 - 3,71 (m, 4 H) 6,67 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 9 Hz, 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,60 - 9,06 (m, 1 H)

MS ES⁺: 204

Hợp chất trung gian 20 5-(Trimethylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



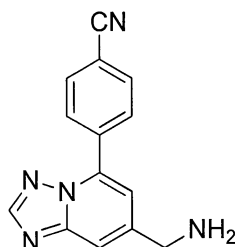
Bổ sung *n*-BuLi [2,5M trong hexan] (4,85 mL, 12,12 mmol) nhỏ giọt trong thời gian 5 phút vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (2 g, 10,10 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ -60 °C trong môi trường nitơ. Giảm nhiệt độ xuống -78 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 1h. Bổ sung

clotrimetylstanan [1,0M trong THF] (12,12 mL, 12,12 mmol) trong thời gian 5 phút vào hỗn hợp phản ứng đang khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78 °C trong trong 1 h nữa. Phản ứng này được dập tắt ở -78 °C bằng (dung dịch nước) NaHCO₃ bão hòa và để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa EtOAc và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối tiếp theo, cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được hấp thụ vào đất tảo diatomit và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-40% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,40 - 0,50 (m, 9 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

MS ES⁺: 284

Hợp chất trung gian 21 4-(7-(Aminometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril



Bước 1:

Dung dịch chứa 4-(7-(hydroxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 39, 0,180 g, 0,719 mmol), phtalimit (0,138 g, 0,935 mmol) và triphenylphosphin (0,245 g, 0,935 mmol) trong THF khô (3 mL) được xử lý bằng DIAD (0,182 mL, 0,935 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được cho phân bố giữa EtOAc, 2-metyl-THF, và nước muối, tách, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100 % etyl axetat trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 4-(7-((1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yl)metyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril

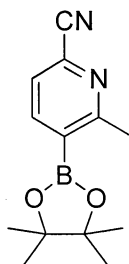
MS ES⁺: 380

Bước 2:

Huyền phù chứa 4-(7-((1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl} benzonitril (0,100 g, 0,264 mmol) trong EtOH (2 mL) được bổ sung metanamin, 40% dung dịch nước (600 μ L, 6,93 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS ES⁺: 250

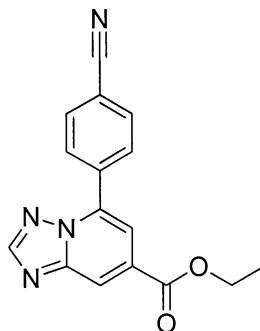
Hợp chất trung gian 22 6-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril



Huyền phù chứa 5-bromo-6-metylpyridin-2-carbonitril (CAS 1173897-86-3, 0,195 g, 0,990 mmol), PdCl₂(dppf) (0,072 g, 0,099 mmol), *bis*(pinocolato)diboron (0,352g, 1,386 mmol) và kali axetat (0,194 g, 1,979 mmol) trong DMSO khô (1,979 mL) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong ống bịt kín ở 90 °C trong 4 h. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-30% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS ES⁺: 245

Hợp chất trung gian 22 Etyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat

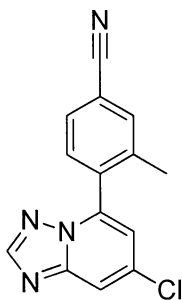


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ etyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat (Hợp chất trung gian 5, 1,23 g, 5,45 mmol) và axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 0,961 g, 6,54 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,45 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

MS ES⁺: 293

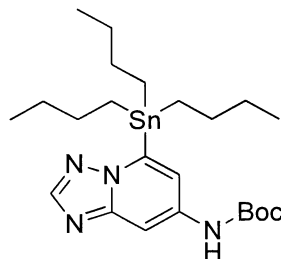
Hợp chất trung gian 24 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril



Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) và axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic (CAS 313546-18-8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS ES⁺: 269

Hợp chất trung gian 25 *tert*-Butyl *N*-[5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate



Bổ sung bis(tributyl thiếc) (23,37 g, 40,29 mmol), LiCl (11,88 g, 198,0 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-Butyl *N*-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 17, 9,0 g, 33,58 mmol) trong dioxan (220 mL) và loại khí trong 10

phút bằng cách sử dụng khí quyển N_2 và tricyclohexylphosphin (0,92g, 3,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,51 g, 1,65 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110 °C trong 15 h. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng tiếp theo, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được cô *trong chân không*. Tinh chế hợp chất thô thu được bằng sắc ký nhanh (0-10% EtOAc trong hexan trên SiO_2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ ppm 0,80-0,84 (m, 10H), 1,17-1,32 (m, 15H), 1,48-1,57 (m, 11H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,83-7,83 (m, 1H), 8,22-8,28(s, 1H), 9,87 (s, 1H)
MS ES^+ : 525

2. Ví dụ

Các Ví dụ 1 đến 20 sau được thực hiện theo một trong số các quy trình 1, 2 hoặc 3 như đã mô tả. Boronat este có thể được thay thế cho axit boronic trong mỗi trường hợp.

Quy trình 1

$PdCl_2(dppf)$ (0,018 g, 0,025 mmol) được bổ sung vào huyền phù đã loại khí chứa aryl halogenua (0,252 mmol), axit boronic phù hợp (0,379 mmol) và K_2CO_3 (0,174 g, 1,262 mmol) trong dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, bịt kín và tiếp theo, gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140 °C trong 0,5 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và nước, và tiếp theo, lọc qua ống thiol. Cho dịch lọc qua thiết bị tách pha và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình 2

Hỗn hợp gồm aryl halogenua (0,505 mmol), axit boronic (0,757 mmol), kali phosphat (0,536 g, 2,52 mmol) và $PdCl_2(dppf)$ (0,037 g, 0,050 mmol) trong dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được làm sạch bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô

trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

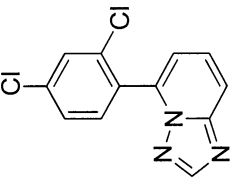
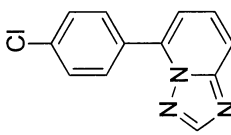
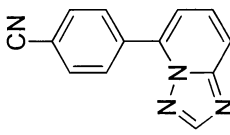
Ví dụ, hợp chất của Ví dụ 8 (3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril) được điều chế theo Quy trình 2 như sau:

PdCl₂(dppf) (5,53 g, 7,574 mmol) được bổ sung vào huyền phù đã loại khí chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 143329-58-2, 30 g, 151,4 mmol), axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic (CAS 313546-18-8), 26,82 g, 166 mmol) và kali phosphat (96,35 g, 454,4mmol) trong 1,4-dioxan (24 mL) và nước (6,00 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, bịt kín và tiếp theo, đun nóng đến 90 °C trong 2 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này. Tinh chế hợp chất thô thu được bằng sắc ký nhanh (0-50 % EtOAc trong hexan trên SiO₂). Hòa tan cặn thu được trong (70 °C) etanol nóng với lượng tối thiểu, để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy. Lọc các tinh thể tạo ra và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 7,91 - 8,02 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H)

Quy trình 3

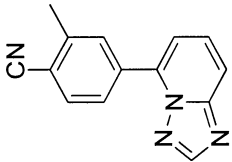
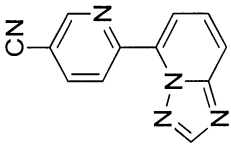
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,073 g, 0,063 mmol) được bổ sung vào huyền phù đã loại khí chứa aryl halogenua (1,262 mmol), axit boronic (1,515 mmol) và Cs₂CO₃ (0,823 g, 2,52 mmol) trong dioxan (2,8 mL) và nước (1,4 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, bịt kín và tiếp theo, gia nhiệt bằng nhiệt đến 100 °C trong 6 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM và lọc qua đệm celite. Rửa dịch lọc bằng nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

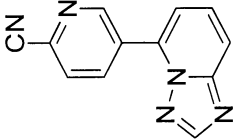
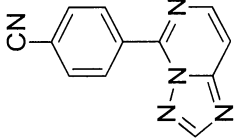
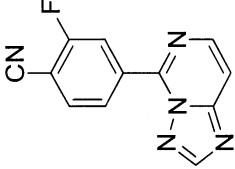
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
1	5-(2,4-diclophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (2,4-diclophenyl)boronic (CAS 68716-47-2)	1	264	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,52 (app. s, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H)
2	5-(4-clophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-clophenyl)boronic (CAS 1679-18-1)	1	230	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H)
3	4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-cyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6)	1	221	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 8,21 - 8,26 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
4	4-{7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-clo-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 878259-99-5)	Axit (4-cyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,41 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,19 - 8,27 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 2,50 (obsc., 3H)
5	2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-cyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3)	3	239	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 8,24 - 8,30 (m, 1 H) 8,60 (s, 1 H)
6	2,6-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (CAS 1003298-73-4)	2	257	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 8,00 - 8,06 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
7	3-fluoro-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-cyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4)	2	239	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 3 H) 8,12 - 8,18 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H)
8	3-methyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-cyano-2-methylphenyl)boronic (CAS 313546-18-8)	2	235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 7,91 - 8,02 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H)
9	5-(4-clo-2-flophenyl)- [1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-clo-2-flophenyl)boronic (CAS 160591-91-3)	2	248	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,36 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
10	2-clo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (3-clo-4-xyanophenyl)boronic (CAS 1008415-02-8)	2	255	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,59 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,99 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,20 (app. s, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H)
11	4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}-2-(triflometyl)benzonitril		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)boronic (CAS 915299-32-0)	2	289	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,59 - 7,71 (m, 1 H), 7,77 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 1 H), 8,32 - 8,47 (m, 1 H), 8,49 - 8,65 (m, 2 H), 8,70 (s, 1 H)
12	5-(4-clo-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin		5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-clo-3-flophenyl)boronic (CAS 137504-86-0)	2	248	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,51 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 8,10 - 8,21 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
13	2-methyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-bromo- [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (CAS 143329-58-2)	Axit (4-xyano-3-methylphenyl)boronic (CAS 856255-58-8)	2	235	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,48 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,72 - 7,86 (m, 1 H) 7,87 - 8,05 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H)
14	6- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl}carbonitril		6-bromonicotinonitril (CAS 139585-70-9)	5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)- [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 1)	2	222	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,04 - 9,10 (m, 1 H) 9,23 - 9,28 (m, 1 H)

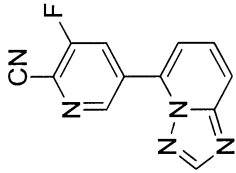
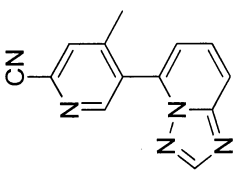
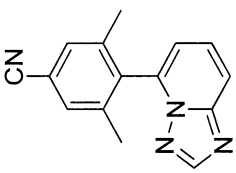
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
15	5- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-2-yl} carbonitril		5-bromopicolinonitril (CAS 97483-77-7)	5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 1)	2	222	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,58 (d, J = 6 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,68 - 8,76 (m, 1 H) 9,37 (d, J = 2 Hz, 1 H)
16	4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>c</i>]pyrimidin-5-yl} benzonitril		5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>c</i>]pyrimidin (CAS 76044-36-5)	Axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6)	1	222	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,48 - 8,56 (m, 1 H) 8,64 - 8,74 (m, 2 H) 8,79 (s, 1 H)
17	2-flo-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>c</i>]pyrimidin-5-yl} benzonitril		5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>c</i>]pyrimidin (CAS 76044-36-5)	Axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3)	1	240	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,02 - 8,11 (m, 1 H) 8,18 - 8,27 (m, 1 H) 8,49 - 8,57 (m, 2 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H) 8,82 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Axit boronic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
18	4-{6-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian 3)	Axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6)	1	235	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 7,54 - 7,68 (m, 3 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
19	2-flo-4-{6-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-clo-6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian 3)	Axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3)	1	253	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
20	5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril		5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian 2)	6-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril (Hợp chất trung gian 22)	1	270	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,24 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H)

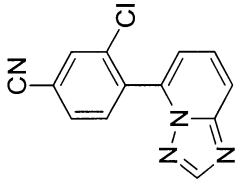
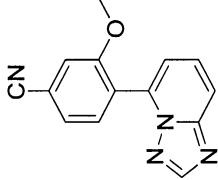
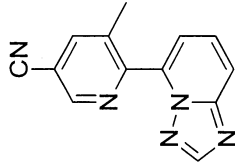
Các Ví dụ 21 đến 36 sau được thực hiện theo quy trình sau:

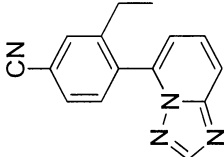
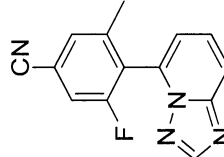
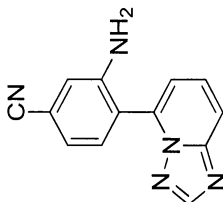
Bổ sung aryl hoặc heteroaryl halogenua (0,216 mmol) vào ống chứa 5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 4, 0,080 g, 0,196 mmol), đồng (I) iodua (1,866 mg, 9,80 μ mol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,011 g, 9,80 μ mol) trong THF (1 mL). Ống này được loại khí và làm sạch bằng nitơ, bịt kín và bức xạ trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

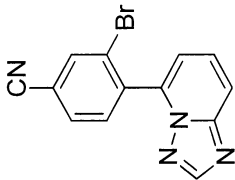
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stanan ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
21	5- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5- yl}pyrimidin-2- carbonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	5- bromopyrimidin -2-carbonitril (CAS 38275-57- 9)	223	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,76 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,70 (s, 2 H)
22	5- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5- yl}pyrazin-2- carbonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	5-bromopyrazin- 2-carbonitril (CAS 221295- 04-1)	223	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,86 - 8,00 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H)
23	2,3-diflo-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5- yl}benzonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-2,3- diflobenzonitril (CAS 126163- 58-4)	257	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,38 - 7,56 (m, 1 H) 7,73 - 7,94 (m, 2 H) 7,96 - 8,14 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stan an ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
24	3-flu-5-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	5-bromo-3-flopicolinonitril (CAS 886373-28-0)	240	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,72 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 10 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
25	4-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	5-bromo-4-metylpicolinonitril (CAS 886364-86-9)	236	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,39 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H)
26	3,5-dimetyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-3,5-dimetylbenzonitril (CAS 75344-77-3)	249	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 2,05 (s, 6 H) 7,20 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,63 (s, 2 H) 7,81 - 7,98 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H)

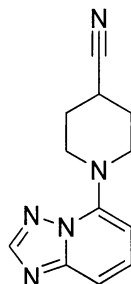
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stanan ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
27	6- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5- yl}pyridazin-3- carbonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	6-clopyridazin- 3-carbonitril (CAS 35857-89- 7)	223	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 2 H) 8,57 - 8,66 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,13 - 9,23 (m, 1 H)
28	6-metyl-5- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5- yl}pyridin-2- carbonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	5-bromo-6- methylpicolinonit ril (CAS 1173897-86-3)	236	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 7,12 - 7,22 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 2 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H)
29	2-flo-5-metyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5- yl}benzonitril		5- (tributylstanyl)- [1,2,4]triazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-2-flo- 5- methylbenzonitril (CAS 916792- 13-7)	253	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,70 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stan an ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
30	3-clo-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl} }benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-3-clobenzonitril (CAS 57418-97-0)	255	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,29 - 7,41 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H) 8,30 - 8,36 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H)
31	3-metoxi-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl} }benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-3-Metoxibenzonitril (CAS 120315-65-3)	251	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 7,26 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,67 - 7,81 (m, 3 H) 7,93 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)
32	5-metyl-6- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl} }pyridin-3-carbonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	(6-clo-5-metylpyridin-3-carbonitril (CAS 66909-33-9)	236	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 7,38 (d, J = 7 Hz, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 1 H) 8,44 - 8,56 (m, 2 H) 9,05 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stanan ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
33	3-etyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	4-bromo-3-ethylbenzonitril (CAS 170230-29-2)	249	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,08 (t, J = 8 Hz, 3 H) 2,39 - 2,57 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H)
34	3-flo-5-metyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	3-flo-4-iodo-5-metylbenzonitril (CAS 1465326-81-1)	253	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 7,09 - 7,21 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H)
35	3-amino-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridin-5-yl}benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	3-amino-4-iodobenzonitril (CAS 665033-21-6)	236	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5,53 (s, 2 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl stanan ban đầu	Halogenua ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
36	3-bromo-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl} benzonitril		5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin (Hợp chất trung gian 4)	3-bromo-4-iodobenzonitril (CAS 1000577-94-5)	299	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,29 (d, J = 6 Hz, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 8,23 - 8,29 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H)

Ví dụ 37: 1-{[1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperidin-4-carbonitril

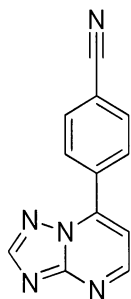


Piperidin-4-carbonitril (44,5 mg, 0,404 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 143329-58-2, 0,080 g, 0,404 mmol) và DIPEA (0,353 mL, 2,020 mmol) trong DMSO (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2,07 - 2,31 (m, 4 H) 2,92 - 3,09 (m, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 2 H) 3,60 - 3,76 (m, 2 H) 6,39 - 6,50 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

MS ES⁺: 228

Ví dụ 38: 4-{[1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril



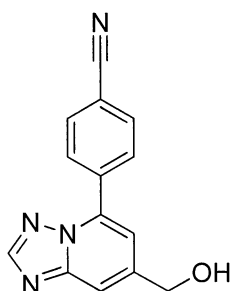
1*H*-1,2,4-triazol-5-amin (CAS 61-82-5, 0,848 g, 10,09 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hydrua (0,242 g, 10,09 mmol) trong DMF (16 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa (*E*)-*N*-(3-clo-3-(4-xyanophenyl)allyliden)-*N*-metylmetanamoni perclorat (Hợp chất trung gian 6, 1,61 g, 5,04 mmol) trong DMF (16 mL) và hỗn hợp này được đun nóng ở 100 °C trong 12 h, tiếp theo, để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết

tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, EtOH và Et₂O và sấy khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,33 - 8,40 (m, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 8,99 - 9,04 (m, 1 H)

MS ES⁺: 222

Ví dụ 39: 4-[7-(Hydroxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril



Bước 1:

Etyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat được điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ etyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat (Hợp chất trung gian 5) và axit (4-xyanophenyl) boronic.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,45 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

MS ES⁺: 293

Bước 2:

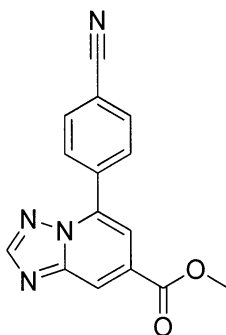
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch lithi bohydrua (2M trong THF, 0,1 mL, 0,200 mmol) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat (0,063 g, 0,216 mmol) trong THF khô (2 mL) được làm lạnh xuống 0 °C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0 °C trong 1 h, tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Bổ sung thêm dung dịch lithi bohydrua (2M trong THF, 0,1 mL, 0,200 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Phản ứng này được dập tắt bằng nước, chiết hai lần bằng EtOAc, sấy khô (thiết bị tách pha)

và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 4,73 (s, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H)

MS ES⁺: 251

Ví dụ 40: Metyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-carboxylat

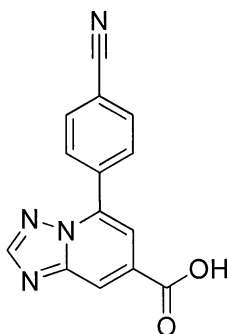


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ metyl 5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-carboxylat (Hợp chất trung gian 7, 8,48 g, 40,1 mmol) và axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 7,07 g, 48,1 mmol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 2 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 8,75 (s, 1 H)

MS ES⁺: 279

Ví dụ 41: Axit 5-(4-Xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-carboxylic



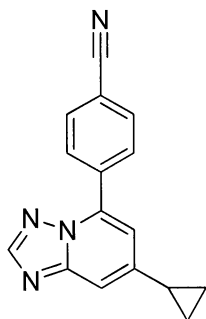
Hỗn hợp gồm metyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-carboxylat (Ví dụ 40, 3,8 g, 13,66 mmol), dung dịch nước LiOH 2M (50 mL, 100 mmol), THF (75 ml)

và MeOH (75 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 h. Loại bỏ dung môi hữu cơ *trong chân không* và pha loãng huyền phù nước thu được bằng nước và EtOAc. Huyền phù này được lọc và tách pha. Rửa pha nước bằng EtOAc, tiếp theo, axit hóa đến độ pH~ 2 bằng dung dịch HCl 2M. Tiếp theo, chiết pha nước bằng EtOAc (x2), và làm khô dịch chiết này (Na₂SO₄), gom và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,65 - 4,05 (obsc., 1H) 7,78 (s, 1H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H) 8,18 (d, J = 8 Hz, 2H) 8,22 (s, 1H) 8,57 (s, 1H).

MS ES⁺: 265

Ví dụ 42: 4-{7-xyclopropyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



Ống dùng trong lò vi sóng được nạp 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8, 75 mg, 0,294 mmol), axit xyclopropylboronic (CAS 411235-57-9, 76 mg, 0,883 mmol), PdCl₂(dppf) (21,55 mg, 0,029 mmol) và kali cacbonat (122 mg, 0,883 mmol). Ống này was bịt kín, tạo chân không và nạp lại bằng N₂ hai lần. Bổ sung dioxan (0,8 mL) và nước (0,15 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng nhiệt đến 100 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng DCM. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100 % EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ). Cạn được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,88 - 1,02 (m, 2 H) 1,15 - 1,29 (m, 2 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H)

MS ES⁺: 261

Các Ví dụ 43 đến 71 sau được thực hiện theo một trong số các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình 1:

Hỗn hợp gồm axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (Ví dụ 41, 0,0488 g, 0,184 mmol), HATU (0,105 g, 0,277 mmol) và *N*-metylmorpholin (0,03 mL, 0,277 mmol) trong NMP (1,25 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung amin (0,369 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DMSO (0,4 mL) và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

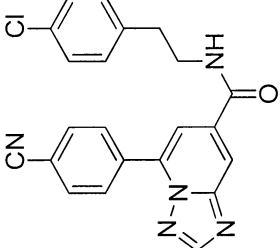
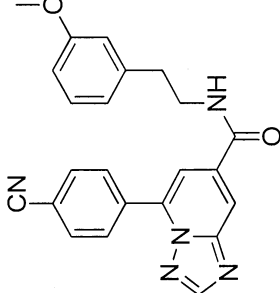
Quy trình 2:

Hỗn hợp gồm axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (Ví dụ 41, 0,1 g, 0,38 mmol), HATU (173 mg, 0,45 mmol) và DIPEA (0,117 g, 0,90 mmol) trong DMF khô (3 mL) được bổ sung vào amin (0,42 mmol) trong DMF (0,8 mL) và lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng với nước (4 mL) và lọc chất kết tủa thu được để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
43	4-[7-(pyrrolidin-1-carbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		Pyrrolidin (CAS 123-75-1)	1	318	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,79 - 1,97 (m, 4 H) 3,17 (s, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H) 8,02 - 8,12 (m, 3 H) 8,20 - 8,31 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H)
44	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(2-metoxetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-metoxetylamin (CAS 109-85-3)	1	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,26 - 3,36 (m, 7 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 8,06 - 8,13 (m, 2 H) 8,24 - 8,31 (m, 2 H) 8,37 - 8,42 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
45	4-{7-[(2 <i>S</i>)-2-methylpyrrolidin-1-carbonyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		(<i>S</i>)-2-methylpyrrolidin 4-methylbenzensulfonat (CAS 1212353-38-2)	1	332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 - 1,35 (m, 3 H) 1,54 - 1,65 (m, 1 H) 1,68 - 1,80 (m, 1 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 3,40 - 3,65 (m, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 3 H) 8,21 - 8,31 (m, 2 H) 8,64 (s, 1 H)
46	4-[7-(3-methylpyrrolidin-1-carbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		3-methylpyrrolidin (CAS 34375-89-8)	1	332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,93 - 1,13 (m, 3 H) 1,44 - 1,61 (m, 1 H) 1,94 - 2,12 (m, 1 H) 2,18 - 2,38 (m, 1 H) 3,01 - 3,20 (m, 1 H) 3,44 - 3,76 (m, 3 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 3 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
47	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(3-metoxypheyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		3-metoxylanilin (CAS 536-90-3)	2	370	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 6,72 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,25-7,30 (m, 1 H) 7,37 - 7,39 (m, 1 H) 7,46 (s, 1H) 7,89 (s, 1H) 8,08 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,27 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1H) 8,70 (s, 1 H) 10,57 (br s, 1 H)
48	<i>N</i> -[2-(3-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-(3-clophenyl)etan-1-amin (CAS 13078-79-0)	2	402	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,85-2,90 (m, 2 H) 3,52-3,58 (m, 2 H) 7,30 - 7,19 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,00 (br. s, 1 H)

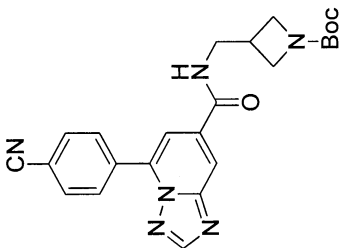
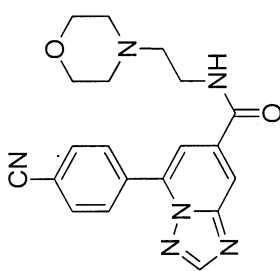
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phuon g pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
49	<i>N</i> -[2-(4-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-(4-clophenyl)etan-1-amin (CAS 156-41-2)	2	402	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,84-2,88 (m, 2 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 4 H), 7,75 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,30(s, 1 H), 8,65 (s, 1 H) 9,00 (br. s, 1 H)
50	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -[2-(3-metoxypheyl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-(3-metoxypheyl)etan-1-amin (CAS 2039-67-0)	2	398	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,77 - 2,89 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 6,68 - 6,88 (m, 3 H) 7,12 - 7,26 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,61 - 8,69 (m, 1 H) 9,01 (br. s., 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
51	<i>N</i> -(3-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		3-cloanilin (CAS 108-42-9)	2	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,19 - 7,22 (m, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,72 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H) 10,74 (br s, 1 H)
52	<i>N</i> -(4-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		4-cloanilin (CAS 106-47-8)	2	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,42-7,45 (m, 2 H) 7,82 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,52 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,71 (br s, 1 H)
53	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(6-metylpyridazin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		6-metylpyridazin-3-amin (CAS 18591-82-7)	2	356	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,32 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,58 - 8,59 (m, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 11,87 (br s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phươn g pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
54	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(2-metylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-metyl-pyrimidin-5-amin (CAS 39889-94-6)	2	356	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 7,90 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,26 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8,56 - 8,57 (m, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H)
55	<i>N</i> -[(3-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		(3-clophenyl)metana min (CAS 4152-90-3)	2	388	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,53 (d, J = 5,97 Hz, 2 H) 7,23 - 7,45 (m, 4 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,24 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,46 - 9,59 (m, 1 H)
56	<i>N</i> -[(4-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		(4-clophenyl)metana min (CAS 104-86-9)	2	388	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,51 (d, J = 6 Hz, 2 H) 7,37 (app. s, 4 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,50 (br. s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phuơng pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
57	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -[(3-metoxypheyl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-carboxamit		(3-metoxypheyl)metylamin (CAS 5071-96-5)	2	384	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,71 (s, 3 H) 4,50 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6,81 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7,23 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H)
58	5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-carboxamit		amoni clorua (CAS 12125-02-9)	2	264	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,74 - 7,92 (m, 2 H), 8,06 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 8,26 Hz, 2 H), 8,38 (br. s., 2 H), 8,65 (s, 1 H)
59	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -metyl-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-carboxamit		metylamin (CAS 74-89-5)	2	278	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,83 (d, J = 4 Hz, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,90 (br s, 1 H)

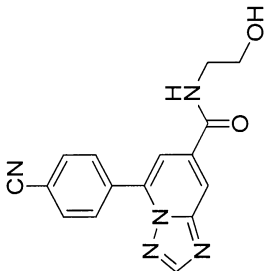
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
60	<i>N</i> -butyl-5-(4-cyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamid		butan-1-amin (CAS 109-73-9)	2	320	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 (m, 3 H) 1,29 - 1,39 (m, 2 H) 1,48 - 1,55 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,87 (br. s, 1 H)
61	5-(4-cyanophenyl)- <i>N</i> -[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamid		(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methanamin (CAS 486414-83-9)	2	358	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,36 (d, J = 6 Hz, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 7,01 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8,36 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,30 (br. s, 1 H)
62	5-(4-cyanophenyl)- <i>N</i> -[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamid		(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)methanamin (CAS 400877-05-6)	2	358	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,76 (s, 3 H) 4,34 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,25 (br s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
63	<i>tert</i> -butyl 3-({[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]formamido}methyl)azetidin-1-carboxylat		<i>tert</i> -butyl 3-(aminomethyl)azetidin-1-carboxylat (CAS 325775-44-8)	2	433	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,75 (br. s, 1 H) 3,48-3,52 (m, 2 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,84 - 3,92 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,03 (br s, 1 H)
64	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin (CAS 2038-03-1)	2	377	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,47 - 2,48 (m, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 6 H) 3,50 - 3,56 (m, 2 H) 4,78 - 4,82 (m, 2 H) 7,78 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,34(d, J = 2 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,86 - 8,90 (m, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phuon g pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
65	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-(4-methyl--piperazin-1-yl)etan-1-amin (CAS 934-98-5)	2	390	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,07 - 1,25 (m, 4 H) 1,43 - 1,50 (m, 2 H) 1,62 - 1,66 (m, 2 H) 1,73 - 1,81 (m, 2 H) 2,08 (s, 3 H) 2,68 - 2,71 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,33 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,85 - 8,87 (m, 1 H)
66	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		propan-2-amin (CAS 75-31-0)	2	306	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19 (m, 6 H) 4,06 - 4,18 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,64 - 8,68 (m, 1 H)

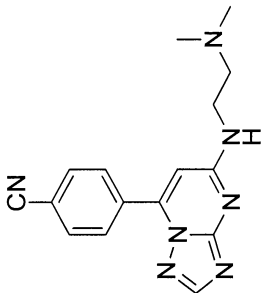
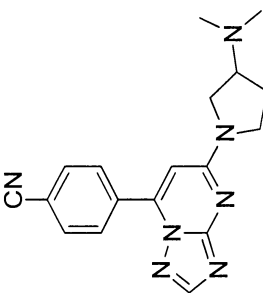
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
67	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		xyclopropylm etan-amin (CAS 2516- 47-4)	2	318	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,11 - 0,28 (m, 2 H) 0,36 - 0,50 (m, 2 H) 0,96 - 1,13 (m, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 8,18 - 8,29 (m, 2 H) 8,31 - 8,42 (m, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,98 - 9,11 (m, 1 H)
68	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(oxetan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		oxetan-3-amin (CAS 21635- 88-1)	2	320	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,58 - 4,62 (m, 2 H) 4,77 - 4,82 (m, 2 H) 5,01 - 5,08 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,53 (d, J = 6 Hz, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
69	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(oxetan-3-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		oxetan-3-ylmetan-amin (CAS 6246-05-5)	2	334	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,13 - 3,22 (m, 1 H) 3,59 (m, 2 H) 4,32 - 4,36 (m, 2 H) 4,60 - 4,65 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,00 - 9,06 (m, 1 H)
70	5-(4-xyanophenyl)- <i>N</i> -(1-metylazetidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		1-metyl-azetidin-3-amin (CAS 959957-92-7)	2	333	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,98 (t, J = 7 Hz, 2 H) 3,57 (t, J = 7 Hz, 2 H) 4,42-4,49 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,20 - 9,22 (m, 1 H)

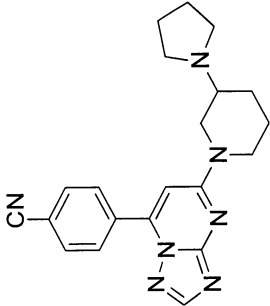
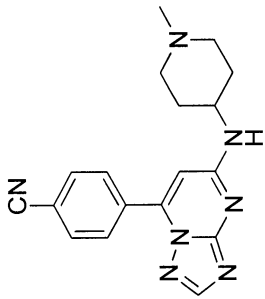
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
71	5-(4-xyanophenyl)-N-(2-hydroxyethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-carboxamit		2-amino-ethanol (CAS 141-43-5)	2	308	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 3,50 - 3,56 (m, 2 H) 4,79 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,24 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,92 - 8,95 (m, 1 H)

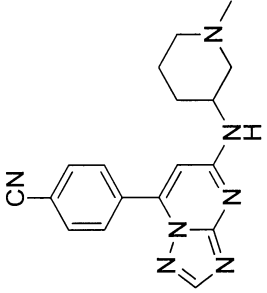
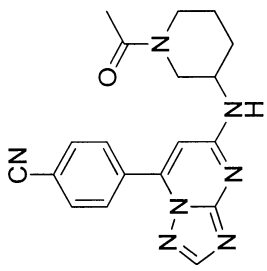
Các Ví dụ 72 đến 99 sau được thực hiện theo quy trình được mô tả dưới đây.

Bổ sung amin (0,548 mmol) vào huyền phù trong khi khuấy chứa 4-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 9, 0,1 g, 0,274 mmol) trong EtOH (1 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 150 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng DCM (x 3). Gom các pha hữu cơ và cô. Sản phẩm thô được nạp vào ống trao đổi cation đã được rửa bằng MeOH, tiếp theo, rửa giải sản phẩm bằng amoniac 2M trong metanol. Cô trong chân không, tiếp theo là tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit bazơ (rửa giải bằng 0-10% MeOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
72	4-{5-[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		<i>N,N</i> -dimethyl- <i>tan</i> -1,2-diamin (CAS 108-00-9)	308	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,21 (s, 6 H) 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 3,45 - 3,55 (m, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,11 - 8,19 (m, 3 H)
73	4-{5-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		<i>N,N</i> -dimethylpyrrolidin-3-amin (CAS 69478-75-7)	334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,74 - 1,98 (m, 1 H) 2,23 (s, 6 H) 2,49 - 2,55 (m, 2H) 2,75 - 2,90 (m, 1 H) 3,45 - 3,62 (m, 1 H) 3,77 - 3,95 (m, 2 H) 6,78 - 6,93 (m, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
74	1-[7-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-5-yl]- <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-carboxamit		<i>N</i> -methylpyrrolidin-2-carboxamit (CAS 137693-34-6)	348	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,91 - 2,08 (m, 4 H) 2,57 - 2,63 (m, 3 H) 3,56 - 3,71 (m, 1 H) 3,74 - 3,87 (m, 1 H) 4,58 - 4,66 (m, 1 H) 6,91 (br. s., 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 1 H) 8,05 - 8,14 (m, 2 H) 8,20 - 8,31 (m, 3 H)
75	4-{5-[(2 <i>S</i>)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		(2 <i>S</i>)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (CAS 51207-66-0)	374	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 - 1,75 (m, 4 H) 1,91 - 2,15 (m, 4 H) 2,53 - 2,69 (m, 6 H) 3,45 - 3,73 (m, 2 H) 4,27 - 4,55 (m, 1H) 6,74 - 6,91 (m, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H)

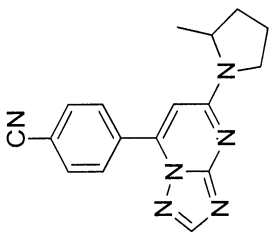
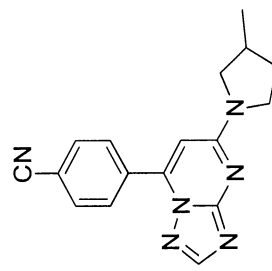
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
76	4-{5-[3-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		3-(pyrrolidin-1-yl)piperidin (CAS 144243-28-7)	374	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,41 - 1,60 (m, 2 H) 1,62 - 1,72 (m, 4 H) 1,74 - 1,82 (m, 1 H) 1,92 - 2,05 (m, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,56 - 2,70 (m, 4 H) 3,12 - 3,26 (m, 2 H) 4,16 - 4,60 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,18 - 8,29 (m, 3 H)
77	4-{5-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		1-methylpiperidin-4-amin (CAS 41838-46-4)	334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 - 1,59 (m, 2 H) 1,94 (d, J = 11 Hz, 2 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,70 - 2,81 (m, 2 H) 3,81 - 3,96 (m, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 1 H) 8,01 - 8,20 (m, 5 H)

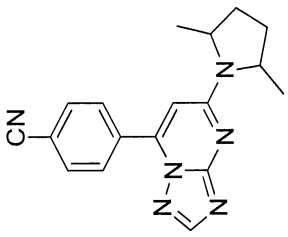
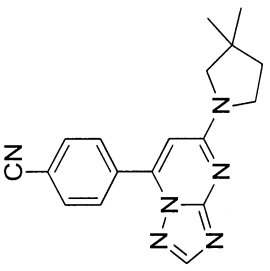
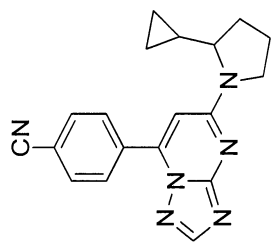
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
78	4-{5-[(1-methylpiperidin-3-yl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidin-7-yl}benzonitril		1-methylpiperidin-3-amin (CAS 42389-57-1)	334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,30 - 1,45 (m, 1 H) 1,50 - 1,64 (m, 1 H) 1,68 - 1,86 (m, 2 H) 1,94 - 2,15 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 1 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,03 - 8,19 (m, 5 H)
79	4-{5-[(1-axethylpiperidin-3-yl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidin-7-yl}benzonitril		1-(3-aminopiperidin-1-yl)etan-1-one (CAS 1018680-22-2)	362	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,41 - 1,86 (m, 3 H) 1,92 - 2,09 (m, 4 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 3,56 - 3,89 (m, 2 H) 3,94 - 4,23 (m, 2 H) 6,63 - 6,80 (m, 1 H) 7,87 - 8,25 (m, 6 H)

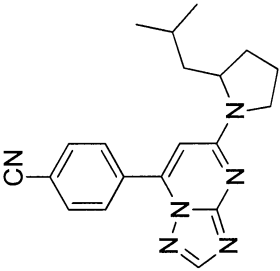
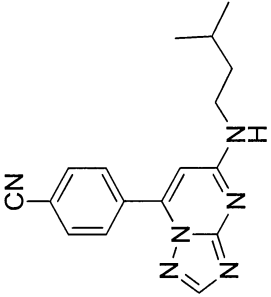
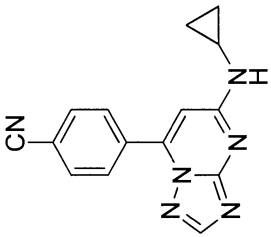
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
80	4-(5-{[(1-methylpiperidin-4-yl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		(1-methylpiperidin-4-yl)metanamin (CAS 7149-42-0)	348	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,12 - 1,35 (m, 3 H) 1,50 - 1,91 (m, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,69 - 2,83 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 7,95 - 8,20 (m, 6 H)
81	4-(5-{[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		1-(2-aminoethyl)pyrrolidin-2-one (CAS 24935-08-8)	348	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,12 - 2,25 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 4 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 6,64 (br. s., 1 H) 7,95 - 8,25 (m, 6 H)
82	4-[5-(dimethylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		dimethylamin (CAS 124-40-3)	265	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,31 (s, 6 H) 7,00 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,18 - 8,31 (m, 3 H)

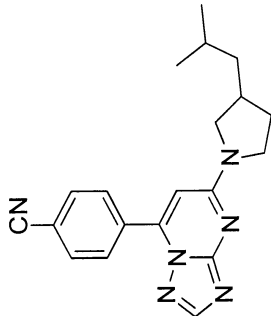
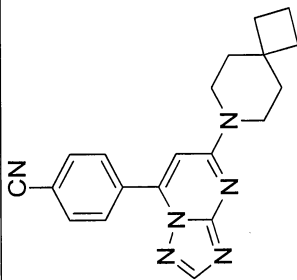
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
83	4-[5-(pyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		pyrrolidin (CAS 123-75-1)	291	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,89 - 2,11 (m, 4 H) 3,54 - 3,68 (m, 4 H) 6,82 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,23 - 8,31 (m, 2 H)
84	4-{5-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		xyclopropyl metanamin (CAS 2516-47-4)	291	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,23 - 0,32 (m, 2 H) 0,46 - 0,55 (m, 2 H) 1,04 - 1,17 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 8,00 - 8,19 (m, 6 H)
85	4-{5-[(xyclopropylmetyl)(metyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		(xyclopropyl metyl)(metyl) amin (CAS 18977-45-2)	305	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,44 - 0,54 (m, 2 H) 1,04 - 1,21 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 7,01 (br. s, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H)

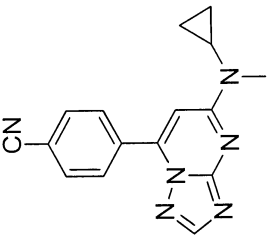
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
86	4-(5-{[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		2-(pyrrolidin-1-yl)etan-1-amin (CAS 7154-73-6)	334	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 4 H) 2,55 - 2,62 (m, 4 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,90 - 8,20 (m, 6 H)
87	4-(5-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amin (CAS 4543-96-8)	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,23 (s, 6 H) 2,51 - 2,56 (obsc., 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 6,91 - 7,06 (m, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 2 H) 8,15 - 8,33 (m, 3 H)
88	4-(5-{[3-(dimethylamino)propyl]amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		(3-aminopropyl)dimethylamin (CAS 109-55-7)	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,32 - 2,41 (m, 2 H) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 7,95 - 8,23 (m, 6 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
89	4-[5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		2-methylpyrrolidin in (CAS 765-38-8)	305	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15 - 1,33 (m, 3 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,95 - 2,17 (m, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 4,33 - 4,46 (m, 1 H) 6,80 (br. s., 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,23 - 8,31 (m, 2 H)
90	4-[5-(3-methylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		3-methylpyrrolidin in (CAS 34375-89-8)	305	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,06 - 1,14 (m, 3 H) 1,55 - 1,74 (m, 1 H) 2,07 - 2,22 (m, 1 H) 2,30 - 2,46 (m, 1 H) 3,07 - 3,20 (m, 1 H) 3,48 - 3,62 (m, 1 H) 3,70 - 3,88 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H)

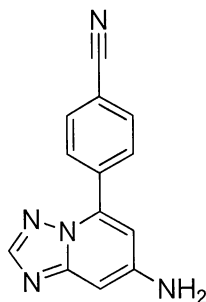
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
91	4-[5-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		2,5-dimethylpyrrolidin (CAS 3378-71-0)	319	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28 - 1,41 (m, 6 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 4,24 - 4,37 (m, 2 H) 6,77 (s, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,22 - 8,28 (m, 2 H)
92	4-[5-(3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		3,3-dimethylpyrrolidin (CAS 3437-30-7)	319	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,13 (s, 6 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 8,04 - 8,13 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 2 H)
93	4-[5-(2-xylopropylpyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		2-xylopropylpyrrolidin (CAS 383127-81-2)	331	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,17 - 0,90 (m, 4 H) 0,99 - 1,17 (m, 1 H) 1,76 - 2,24 (m, 4 H) 3,44 - 3,80 (m, 2 H) 4,03 - 4,21 (m, 1 H) 6,74 - 7,01 (m, 1 H) 8,05 - 8,13 (m, 2 H) 8,17 - 8,29 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
94	4-{5-[2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		2-(2-methylpropyl)pyrrolidin (CAS 124602-03-5)	347	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 - 1,08 (m, 6 H) 1,18 - 1,51 (m, 1 H) 1,61 - 2,15 (m, 6 H) 3,44 - 3,73 (m, 2 H) 4,15 - 4,47 (m, 1 H) 6,52 - 6,82 (m, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 8,15 - 8,30 (m, 3 H)
95	4-{5-[(3-methylbutyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		3-methylbutan-1-amin (CAS 107-85-7)	307	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,86 - 0,99 (m, 6 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,62 - 1,78 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,02 - 8,20 (m, 5 H)
96	4-[5-(xyclopropylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl]benzonitril		xyclopropan amin (CAS 765-30-0)	277	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,47 - 0,61 (m, 2 H) 0,77 - 0,87 (m, 2 H) 2,77 - 2,94 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 8,02 - 8,25 (m, 6 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Arain ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
97	4-{5-[3-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		3-(2-methylpropyl)pyrrolidin (CAS 959238-03-0)	347	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,87 - 0,99 (m, 6 H) 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,52 - 1,74 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 1 H) 2,26 - 2,45 (m, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 1 H) 3,69 - 3,91 (m, 2 H) 6,77 - 6,87 (m, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 2 H)
98	4-(5-{7-azaspiro[3,5]nonan-7-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl)benzonitril		7-azaspiro[3,5]nonane (CAS 766-34-7)	345	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,57 - 1,66 (m, 4 H) 1,76 - 1,85 (m, 4 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 3,66 - 3,80 (m, 4 H) 7,17 (s, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,17 - 8,29 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
99	4-{5-[xyclopropyl(metyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		<i>N</i> -metylxyclopropanamin (CAS 5163-20-2)	291	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 2 H) 0,97 - 1,06 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 8,02 - 8,15 (m, 2 H) 8,18 - 8,32 (m, 3 H)

Ví dụ 100: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}benzonitril



Huyền phù chứa axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-carboxylic (Ví dụ 41, 0,40 g, 1,514 mmol) và TEA (0,422 ml, 3,03 mmol) trong THF khô (10 mL) được xử lý bằng DPPA (0,391 mL, 1,817 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 4 ngày. Bổ sung nước (0,082 mL, 4,54 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong ống bịt kín ở 80° C trong 2 h và tiếp theo, ở 100° C trong 12 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối và chiết ba lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,23 (s, 2 H) 6,59 - 6,65 (m, 1 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 3 H)

MS ES⁺: 236

Các Ví dụ 101 đến 145 sau được thực hiện theo một trong số các quy trình được mô tả dưới đây.

Quy trình 1:

Bổ sung amin bậc một (2,65 mmol) và TEA (0,369 ml, 2,65 mmol) vào huyền phù trong khi khuấy chứa aryl halogenua (0,530 mmol) trong NMP (2 mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 180 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong nước, chiết vào DCM, tách và sấy khô bằng cách sử dụng thiết bị tách pha và cô trong chân không. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc

ký nhanh (0-40% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình 2:

Huyền phù chứa $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,01 g, 9,82 μmol), Cs_2CO_3 (0,128 g, 0,393 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,010 g, 0,020 mmol), aryl halogenua (0,196 mmol) và amin (0,393 mmol) trong dioxan (1 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 110° C trong 1 h và tiếp theo, đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng DCM. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100 % EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

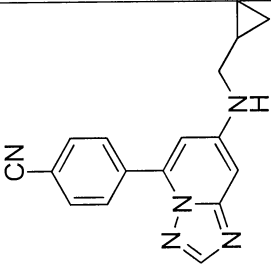
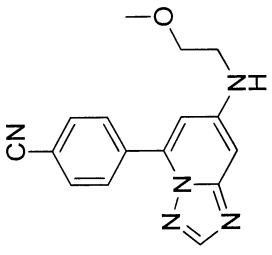
Quy trình 3:

Huyền phù chứa aryl halogenua (0,294 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,005 g, 0,024 mmol), [1,1'-binaphtalen]-2-yl-di-*tert*-butylphosphin (0,011 g, 0,029 mmol), Cs_2CO_3 (0,192g, 0,589 mmol) và rượu (0,441 mmol) trong toluen (1,5 mL) được loại khí và nạp ngược bằng N_2 hai lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 80 °C trong 4h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng DCM. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng). Cạn thu được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

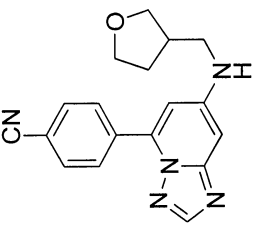
Quy trình 4:

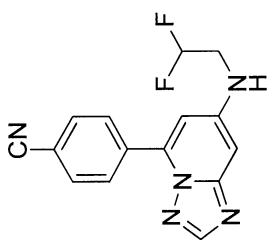
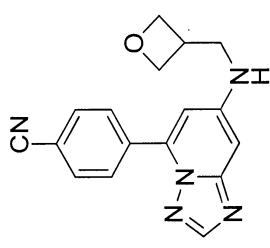
Ống dùng trong lò vi sóng được nạp aryl halogenua (0,393 mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,009 g, 0,020 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 g, 0,039 mmol), Cs_2CO_3 (0,384 g, 1,178 mmol) và carboxamit (0,471 mmol). Ống này được bịt kín, tiếp theo, loại khí và nạp ngược bằng N_2 ba lần. Bổ sung dioxan (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước. Gom pha

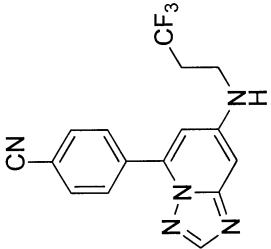
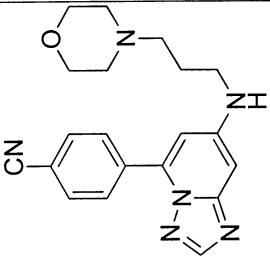
hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100 % EtOAc trong xăng trên SiO₂). Cặn thu được được tinh chế tiếp bằng sắc ký nhanh (0-100 % EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ).

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
101	4-{7-[(xyclopropylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	xyclopropylm etanamin (CAS 2516-47-4)	1	290	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,26 (s, 2 H) 0,49 - 0,56 (m, 2 H) 1,04 - 1,15 (m, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 6,48 - 6,58 (m, 1 H) 6,78 - 6,90 (m, 2 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,07 - 8,14 (m, 3 H)
102	4-{7-[(2-metoxyletyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	2-metoxyletan-1-amin (CAS 109-85-3)	2	294	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 3,37 - 3,52 (m, 5 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,92 (s, 1 H) 6,58 - 6,78 (m, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)

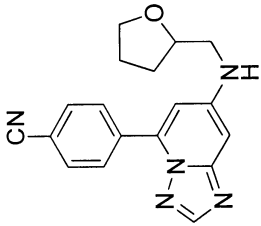
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
103	4-[7-(ethylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	etanamin (CAS 75-04-7)	2	264	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm 1,31 - 1,39 (m, 3 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 5,12 - 5,21 (m, 1 H) 6,69 - 6,74 (m, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H)
104	4-{7-[(oxan-4-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	oxan-4-ylmetanamin (CAS 130290-79-8)	2	334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 - 1,38 (m, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 3,03 - 3,10 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,82 - 3,95 (m, 2 H) 6,54 - 6,62 (m, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 2 H) 7,99 - 8,06 (m, 2 H) 8,08 - 8,15 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
105	4-{7-[(oxolan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	oxolan-3-ylmetanamin (CAS 165253-31-6)	2	320	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 3,05 - 3,21 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,61 - 3,70 (m, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 6,57 - 6,62 (m, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,09 - 8,17 (m, 3 H)

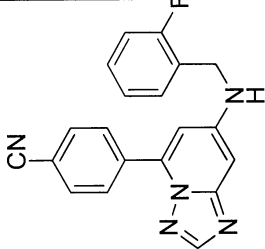
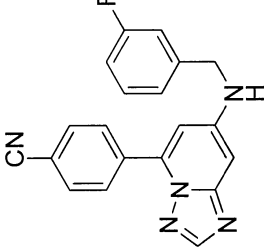
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
106	4-{7-[(2,2-difloetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	2,2-difloetan-1-amin (CAS 430-67-1)	5	300	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,65 - 3,79 (m, 2 H) 6,06 - 6,37 (m, 1 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 2 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H)
107	4-{7-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	oxetan-3-ylmetanamin (CAS 6246-05-5)	2	306	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 2 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 4,66 - 4,76 (m, 2 H) 6,59 - 6,64 (m, 1 H) 6,79 - 6,81 (m, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 8,08 - 8,18 (m, 3 H)

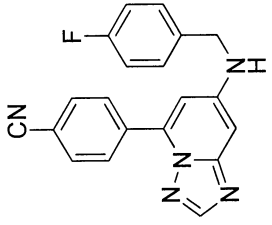
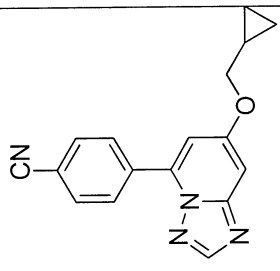
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
108	4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	3,3,3-triflopropan-1-amin (CAS 460-39-9)	2	332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 6,61 - 6,68 (m, 1 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 6,87 - 6,95 (m, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 2 H) 8,08 - 8,14 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)
109	4-(7-{[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	3-(morpholin-4-yl)propan-1-amin (CAS 123-00-2)	2	363	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 1,87 - 2,16 (m, 2 H) 2,77 (br. s., 6 H) 3,38 (br. s., 2 H) 3,87 (br. s., 4 H) 6,04 - 6,40 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 7,81 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,98 - 8,09 (m, 3 H)

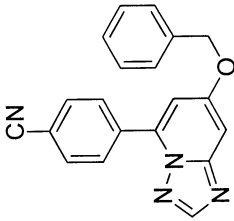
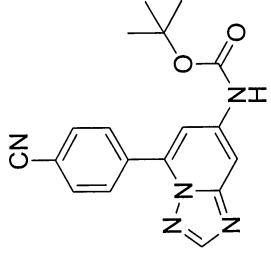
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
110	4-{7-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	1-amino-2-methylpropan-2-ol (CAS 2854-16-2)	2	308	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 6 H) 3,21 - 3,25 (m, 2 H) 6,61 - 6,68 (m, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 8,08 - 8,14 (m, 3 H)
111	4-{7-[(3-methoxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	3-methoxypropan-1-amin (CAS 5332-73-0)	2	308	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,88 - 2,04 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,51 - 3,59 (m, 2 H) 3,3 (obsc., 2H) 6,53 - 6,58 (m, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 8,05 - 8,16 (m, 3 H)

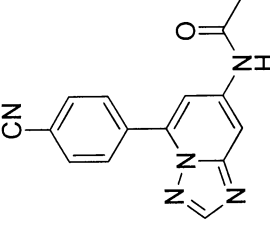
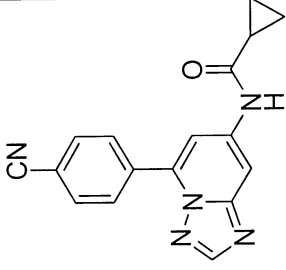
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
112	4-{7-[(oxolan-2-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl} benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	oxolan-2-ylmetanamin (CAS 4795-29-3)	2	320	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 1,62 - 1,78 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 1 H) 3,88 - 3,98 (m, 1 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,97 - 5,11 (m, 1 H) 6,64 - 6,71 (m, 1 H) 6,74 - 6,80 (m, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,00 - 8,09 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
113	4-(7-{[2-(dimethylamino)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	(2-aminoethyl)dimethylamin (CAS 108-00-9)	2	307	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 2,55 (br. s., 5 H) 2,97 (br. s., 2 H) 3,41 (br. s., 2 H) 5,75 - 6,25 (br.s., 1 H) 5,96 - 6,28 (m, 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,03 - 8,17 (m, 3 H)
114	4-[7-(benzylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	benzylamin (CAS 100-46-9)	2	326	¹ H NMR (300 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 4,49 (s, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,27 - 7,47 (m, 6 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H)

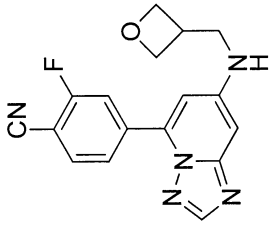
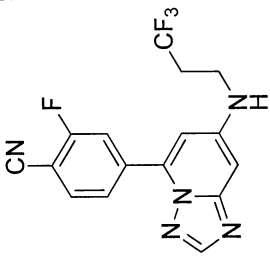
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
115	4-(7-{[(2-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	(2-flophenyl)met anamin (CAS 88-99-6)	2	344	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 4,44 - 4,64 (m, 2 H) 4,84 - 5,01 (m, 1 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 6,67 - 6,76 (m, 1 H) 7,11 - 7,27 (m, 2 H) 7,31 - 7,50 (m, 2 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H) 7,99 - 8,17 (m, 3 H)
116	4-(7-{[(3-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	(3-flophenyl)met anamin (CAS 100-82-3)	2	344	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 5,64 - 5,86 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,83 - 6,92 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H)

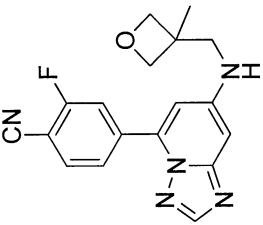
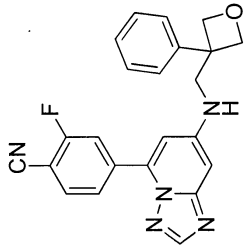
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
117	4-(7-{[(4-flophenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	(4-flophenyl)met anamin (CAS 140-75-0)	2	344	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 4,40 - 4,50 (m, 2 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 6,52 - 6,65 (m, 2 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 7,95 - 8,08 (m, 3 H)
118	4-[7-(xyclopropylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	xyclopropylmetanol (CAS 2516-33-8)	3	291	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 0,38 - 0,51 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
119	4-[7-(benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	phenylmetanol (CAS 100-51-6)	3	291	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 0,38 - 0,51 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H)
120	<i>tert</i> -butyl N-[5-(4-cyano-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]carbamate		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	<i>tert</i> -butyl carbamate (CAS 4248-19-5)	4	280 (M ⁺ Bu)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 8,02 - 8,17 (m, 4 H) 8,39 (s, 1 H) 10,08 (s, 1H)

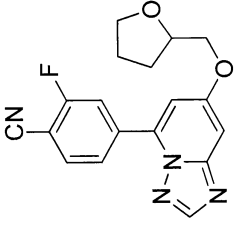
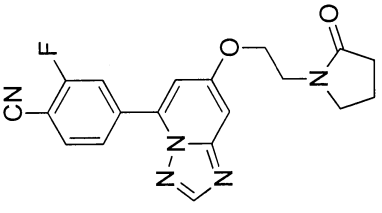
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
121	<i>N</i> -[5-(4-cyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]axetamit		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	axetamit (CAS 30-35-5)	4	278	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 8,02 - 8,27 (m, 5 H) 8,43 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H)
122	<i>N</i> -[5-(4-cyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]xyclopropancarboxamit		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	xyclopropylcarboxamit (CAS 6228-73-5)	4	304	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 - 0,98 (m, 4 H) 1,78 - 1,94 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,03 - 8,12 (m, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 3 H) 8,42 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H)

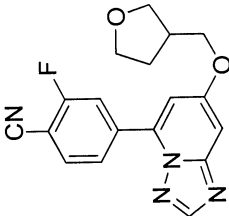
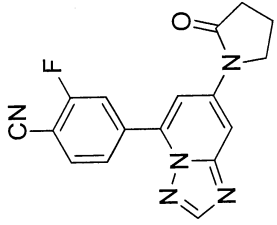
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
123	N-[5-(4-cyano-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]benzamid		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	benzamid (CAS 55-21-0)	4	340	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,56 - 7,69 (m, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,18 - 8,26 (m, 2 H) 8,42 - 8,51 (m, 2 H) 10,80 (s, 1 H)
124	<i>tert</i> -butyl N-[5-(4-cyano-3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]carbamate		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	<i>tert</i> -butyl carbamat (CAS 4248-19-5)	4	354	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 7,02 (br. s., 1 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
125	2-flu-4-{7-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	oxetan-3-ylmetanamin (CAS 6246-05-5)	2	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,21 - 3,30 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 4,30 - 4,40 (m, 2 H) 4,64 - 4,74 (m, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 6,81 - 6,94 (m, 2 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,08 - 8,21 (m, 3 H)
126	2-flu-4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo-[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	3,3,3-triflopropan-1-amin (CAS 460-39-9)	2	350	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,85 - 7,97 (m, 2 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
127	2-fluoro-4-((3-methoxy-3-methylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	3-methoxy-3-methylaminopropyl (CAS 153209-97-3)	2	338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 3,39 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,29 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,45 (d, J = 6 Hz, 2 H) 6,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,80 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,89 - 8,02 (m, 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 3 H)
128	2-fluoro-4-((3-phenyloxy-3-methylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	(3-phenyloxy-3-methylaminopropyl) (CAS 497239-45-9)	2	400	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,78 (d, J = 6 Hz, 2 H) 4,71 - 4,87 (m, 4 H) 6,55 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,75 - 6,84 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,15 - 7,39 (m, 5 H) 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
129	4-{7-[2-(dimethylamino)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	2-(dimethylamino)etanol (CAS 108-01-0)	3	326	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,14 - 2,31 (m, 6 H) 2,62 - 2,77 (m, 2 H) 4,21 - 4,36 (m, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 8,05 - 8,18 (m, 2 H) 8,21 - 8,34 (m, 1 H) 8,36 - 8,49 (m, 1 H)
130	2-flo-4-{7-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	2-(pyrrolidin-1-yl)etan-1-ol (CAS 2955-88-6)	3	352	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,58 - 1,79 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 4 H) 2,81 - 2,95 (m, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,21-8,29 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
131	2-flu-4-[7-(oxolan-2-ylmethoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	oxolan-2-ylmethanol (CAS 97-99-4)	3	339	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,63 - 2,17 (m, 4 H) 3,65 - 3,89 (m, 2 H) 4,07 - 4,34 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 2 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 8,38 - 8,48 (m, 1 H)
132	2-flu-4-{7-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl}benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	1-(2-hydroxyetyl)p-yrrolidin-2-one (CAS 3445-11-2)	3	366	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,86 - 2,02 (m, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 2 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 4,26 - 4,38 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 8,09 - 8,19 (m, 2 H) 8,23 - 8,33 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H)

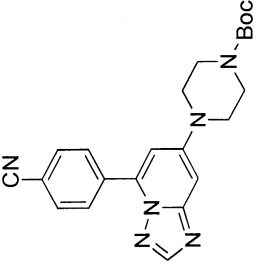
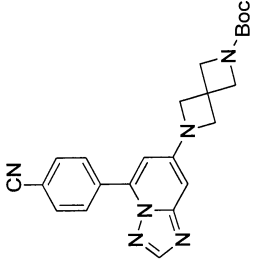
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
133	2-flu-4-[7-(oxolan-3-ylmethoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	oxolan-3-ylmethanol (CAS 15833-61-1)	3	339	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,60 - 1,82 (m, 1 H) 1,97 - 2,16 (m, 1 H) 2,66 - 2,82 (m, 1 H) 3,52 - 3,90 (m, 4 H) 4,05 - 4,25 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 8,25 (m, 1 H) 8,36 - 8,47 (m, 1 H)
134	2-flu-4-[7-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	pyrrolidin-2-one (CAS 616-45-5)	4	322	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₂) δ ppm 2,05 - 2,24 (m, 2 H) 2,63 (t, J = 8 Hz, 2 H) 4,03 (t, J = 7 Hz, 2 H) 8,00 - 8,11 (m, 3 H) 8,14 - 8,31 (m, 2 H) 8,52 (s, 1 H)

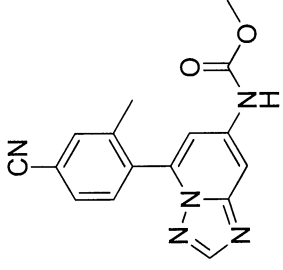
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
135	2-flu-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	1,3-oxazolidin-2-one (CAS 497-25-6)	4	324	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 2 H) 7,89 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,04 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 - 8,28 (m, 2 H) 8,52 (s, 1 H)
136	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-7-yl]- <i>N</i> -metylxetamit		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	<i>N</i> -metylxetamit (CAS 76-16-3)	4	310	¹ H NMR (400 MHz DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 7,97 - 8,00 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
137	2-flu-4-[7-(morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	morpholin (CAS 110-91-8)	2	324	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,37 - 3,50 (m, 4 H) 3,69 - 3,88 (m, 4 H) 7,06 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,08 - 8,37 (m, 4 H)
138	2-flu-4-[7-(3-metoxiazetidini-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	3-metoxiazetidini n (CAS 110925-17-2)	2	324	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,25 - 3,30 (m, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 2 H) 4,19 - 4,31 (m, 2 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 6,51 - 6,59 (m, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 1 H) 8,03 - 8,30 (m, 4 H)

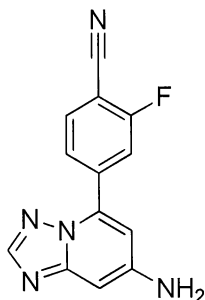
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Anilin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
139	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]axetamit		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10)	axetamit (CAS 30-35-5)	4	296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 7,41 - 7,52 (m, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,11 - 8,28 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H)
140	4-[7-(3-metoxiazetidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl]benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	3-metoxiazetidin (CAS 110925-17-2)	2	306	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,28 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 2 H) 4,21 - 4,31 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 6,48 - 6,55 (m, 1 H) 6,68 - 6,76 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,15 - 8,25 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
141	4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan (CAS 174-78-7)	2	318	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4,22 (s, 4 H) 4,75 (s, 4 H) 6,49 - 6,57 (m, 1 H) 6,68 - 6,77 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,13 - 8,24 (m, 3 H)
142	N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]axetamit		4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitri 1 (Hợp chất trung gian 24)	axetamit (CAS 30-35-5)	4	292	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 7,20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
143	<i>tert</i> -butyl 4-[5-(4-cyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]piperazin-1-carboxylat		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	<i>tert</i> -butyl piperazin-1-carboxylat (CAS 57260-71-6)	2	405	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,46 (m, 8 H) 7,03 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 3 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H)
144	<i>tert</i> -butyl 6-[5-(4-cyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat		4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8)	<i>tert</i> -butyl 2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat (CAS 1041026-70-3)	2	417	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 4,01 - 4,08 (m, 4 H) 4,17 (s, 4 H), 6,52 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,12 - 8,24 (m, 3 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Aryl halogenua ban đầu	Amin /rượu hoặc amit ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
145	metyl N-[5-(4-cyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]carbamat		4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitri 1 (Hợp chất trung gian 24)	methyl carbamat (CAS 598-55-0)	2	308	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 7,14 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H)

Ví dụ 146: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril

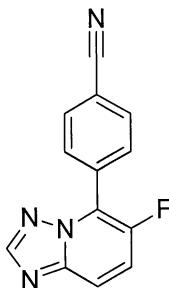


Bổ sung TFA (1 mL) vào huyền phù trong khi khuấy chứa *tert*-butyl (5-(4-cyano-3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 11, 0,318g, 0,900 mmol) trong DCM (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ nguồn nhiệt và để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong DCM và bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp DCM được loại bỏ và pha nước được chiết bằng DCM (2 x). Gôm các pha hữu cơ và cô đến khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 6,27 (br. s, 2 H) 6,64 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H) 8,06 - 8,21 (m, 3 H)

MS ES⁺: 254

Ví dụ 147: 4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



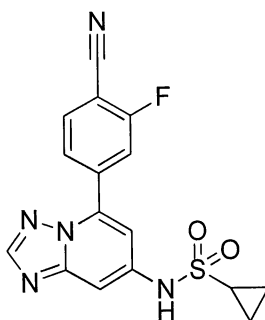
Dung dịch chứa (*E*)-*N*-(6-(4-cyanophenyl)-5-fluoropyridin-2-yl)-*N'*-hydroxyformimitamit (Hợp chất trung gian 12, 0,085 g, 0,332 mmol) trong THF (2 mL) được xử lý bằng TFAA (0,094 mL, 0,663 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 40 °C trong 1 h. Phản ứng này được bazơ hóa bằng NaHCO₃ (dung dịch nước bão hòa) và chiết

bằng DCM. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cần thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 8,01 - 8,13 (m, 5 H) 8,55 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 239

Ví dụ 148: *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-sulfonamit

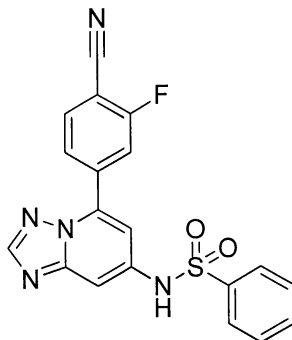


Huyền phù chứa K_2CO_3 (0,456 g, 3,30 mmol), 5-(di-*tert*-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'*H*-1,4'-bipyrazol (0,223 g, 0,440 mmol), [(xinamyl)PdCl] $_2$ (0,064 g, 0,110 mmol), xyclopropansulfonamit (CAS 154350-29-5, 0,400 g, 3,30 mmol) và 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 10, 0,300g, 1,100 mmol) trong dioxan (4 mL) được gia nhiệt đến 95 °C trong 0,5 h trong khí quyển trơ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối, chiết vào EtOAc, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic oxit, rửa giải bằng 0-100 % EtOAc/xăng tiếp theo là 0-20 % MeOH/EtOAc. Sản phẩm được tinh chế thêm tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 (m, 4 H) 2,99 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,98 (m, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 358

Ví dụ 149: *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzensulfonamit

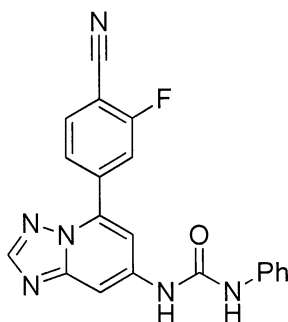


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropansulfonamit (Ví dụ 148) từ 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 10) và benzensulfonamit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,07 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,57 (m, 3 H) 7,91 (m, 3 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H)

MS ES^+ : 394

Ví dụ 150: 3-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-phenylure



Bổ sung isoxyanatobenzen (CAS 103-71-9, 0,129 mL, 1,185 mmol) vào dung dịch chứa 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 10, 0,100 g, 0,395 mmol) và DIPEA (0,345 mL, 1,974 mmol) trong DMF (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối, chiết vào EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC

điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,04 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,50 (m, 3 H) 8,03 (m, 2H) 8,11 - 8,31 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H)

MS ES⁺: 373

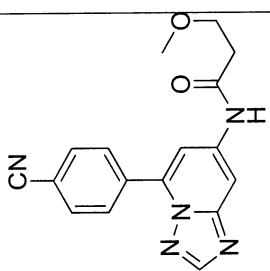
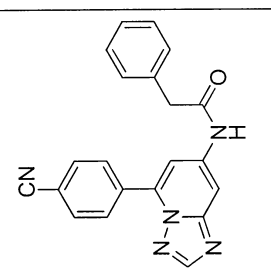
Các Ví dụ 151 đến 175 sau được thực hiện theo một trong số các quy trình được mô tả dưới đây.

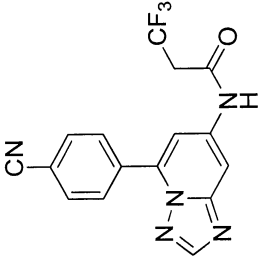
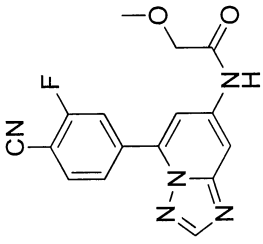
Quy trình 1:

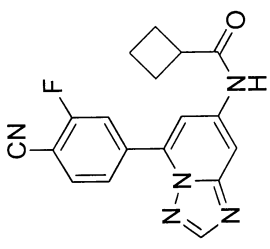
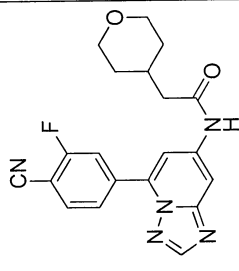
Dung dịch chứa amin bậc một (0,227 mmol), TEA (0,158 mL, 1,136 mmol) và clorua axit phù hợp (0,227 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm TEA (0,158 mL, 1,136 mmol) và axit clorua (0,454 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 h nữa. Rót hỗn hợp phản ứng này vào nước và chiết bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

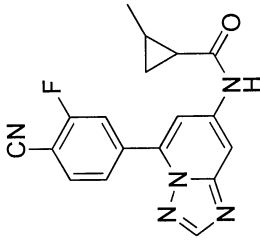
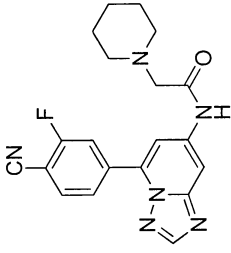
Quy trình 2:

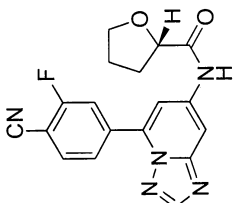
Dung dịch chứa amin bậc một (0,345 mmol), TEA (0,144 mL, 1,036 mmol) và axit carboxylic trong DMF (2 mL) được xử lý bằng *N*-propylphosphonic anhydrit của axit anhydrit của axit *N*-propylphosphonic, trime vòng (50 % trong DMF) (0,407 mL, 0,690 mmol) và đun nóng đến 40 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế (axetonitril / axit formic 0,05 % trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
151	N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-3-metoxypentan-2-amin		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 100)	Axit 3-metoxypropanoic (CAS 2544-06-1)	2	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,62 - 3,73 (m, 2 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,22 - 8,26 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H)
152	N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-2-phenylacetamid		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 100)	2-phenylacetamid (CAS 103-80-0)	1	354	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,76 (s, 2 H) 7,23 - 7,41 (m, 5 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 2 H) 8,14 - 8,18 (m, 2 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
153	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 100)	3,3,3-triflopropanoyl clorua (CAS 41463-83-6)	2	364	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,56 - 3,77 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,12 - 8,30 (m, 3 H) 8,50 (s, 1 H) 10,97 (s, 1 H)
154	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-metoxaxetamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	2-metoxaxetyl clorua (CAS 38870-89-2)	1	326	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,43 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 7,69 - 7,87 (m, 1 H) 8,97 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,28 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H)

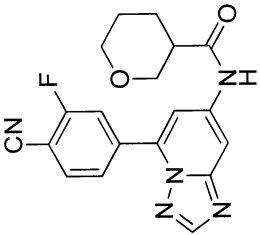
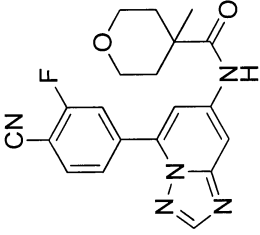
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
155	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]xyclobutancarboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	xyclobutancacbonylclorua (CAS 5006-22-4)	1	336	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,73 - 2,08 (m, 2 H) 2,12 - 2,37 (m, 4 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 7,44 - 7,62 (m, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,35 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H)
156	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-2-(oxan-4-yl)axetamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-(oxan-4-yl)axetic (CAS 85064-61-5)	1	380	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15 - 1,41 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 3,31 - 3,40 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 1 H) 8,12 - 8,28 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H)

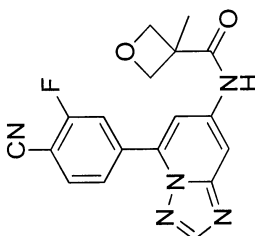
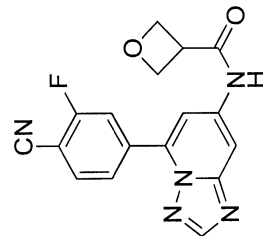
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
							10,56 (s, 1 H)
157	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-metylxyclopropan-1-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	2-metylxyclopropan-1-carboxylic (CAS 29555-02-0)	2	336	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,68 - 0,87 (m, 1 H) 1,05 - 1,21 (m, 4 H) 1,25 - 1,48 (m, 1 H) 1,50 - 1,67 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H) 8,08 - 8,28 (m, 3 H) 8,39 - 8,55 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H)
158	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-(piperidin-1-yl)axetamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-(piperidin-1-yl)axetic (CAS 3235-67-4)	2	379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 2 H) 1,54 - 1,70 (m, 4 H) 2,40 - 2,50 (obsc., 4H) 3,18 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 2 H) 8,38

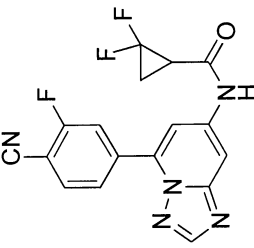
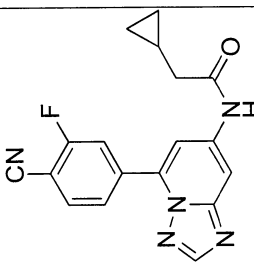
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
							(s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H)
159	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit (2 <i>S</i>)-oxolan-2-carboxylic axit (CAS 87392-07-2)	2	352	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,16 (m, 1 H) 2,19 - 2,36 (m, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 - 4,14 (m, 1 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,00 - 8,10 (m, 1 H) 8,14 - 8,30 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 8,46 - 8,53 (m, 1 H) 10,27 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
160	(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit (2 <i>R</i>)-oxolan-2-carboxylic (CAS 87392-05-0)	2	352	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,13 (m, 1 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,96 - 4,10 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,98-8,06 (m, 1 H) 8,11 - 8,32 (m, 2 H) 8,35 - 8,54 (m, 2 H) 10,27 (s, 1 H)
161	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-(dimetylamino)axet amit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-(dimetylamino)axetic (CAS 1118-68-9)	2	339	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,25 - 2,35 (m, 6 H) 3,13 - 3,22 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,99 - 8,09 (m, 1 H) 8,13 - 8,27 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 8,43 - 8,50 (m, 1 H) 10,35 (s, 1 H)

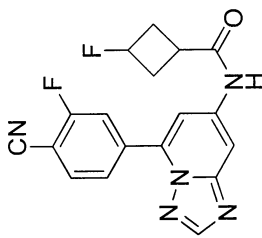
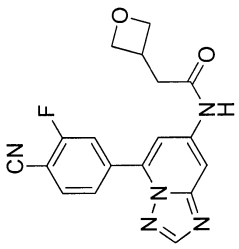
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
							H)
162	<i>N</i> -[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]oxolan-3-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit oxolan-3-carboxylic (CAS 89364-31-8)	2	352	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,01 - 2,23 (m, 2 H) 3,14 - 3,28 (m, 1 H) 3,66 - 3,87 (m, 3 H) 3,90 - 4,02 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,10 - 8,32 (m, 3 H) 8,39 - 8,53 (m, 1 H) 10,66 (s, 1 H)
163	<i>N</i> -[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-1-metylxyclopropan-1-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic (CAS 6914-76-7)	2	336	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,70 - 0,80 (m, 2 H) 1,14 - 1,25 (m, 2 H) 1,46 (s, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,10 - 8,28 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 - 8,50

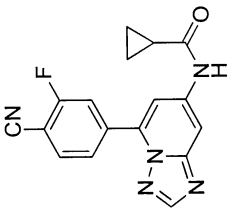
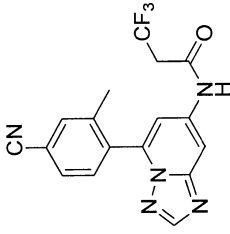
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
							(m, 1 H) 9,68 (s, 1 H)
164	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]oxan-3-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit oxan-3-carboxylic (CAS 873397-34-3)	2	366	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,40 - 1,88 (m, 4 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,76 - 3,92 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,10 - 8,25 (m, 3 H) 8,42 - 8,50 (m, 1 H) 10,59 (s, 1 H)
165	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-4-metyloxan-4-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 4-metyloxan-4-carboxylic (CAS 233276-38-5)	2	380	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,33 - 1,54 (m, 7 H) 1,67 (s, 1 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,86 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H) 8,04 (m, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
							1 H) 8,13 - 8,27 (m, 2 H) 8,43 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)
166	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-3-metyloxetan-3-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (CAS 28562-86-7)	2	352	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 4,41 (m, 2 H) 4,88 (m, 2 H) 7,58 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 2 H) 8,32 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H)
167	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]oxetan-3-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit oxetan-3-carboxylic (CAS 114012-41-8)	2	338	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 4,16 (s, 1 H) 4,94 (m, 4 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 9,32 - 9,50 (m, 1 H)

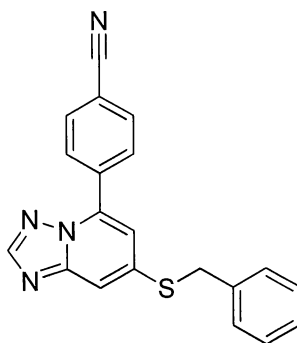
Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
168	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic (CAS 107873-03-0)	2	358	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,79 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,97 - 8,02 (m, 2 H) 8,15 (m, 1 H) 8,29 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H)
169	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-xylopropylaxetamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-xylopropylaxetic (CAS 5239-82-7)	2	336	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 0,37 (m, 2 H) 0,66 - 0,78 (m, 2 H) 1,11 - 1,25 (m, 1 H) 2,49 (m, 2 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,25 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 9,10 (m, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
170	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-2-metoxymetylpropanamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-metoxymetylpropanoic (CAS 13836-62-9)	2	354	¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm 1,52 (s, 6 H) 3,43 (s, 3 H) 7,64 (m, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 7,95 (m, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 8,16 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (m, 1 H)
171	1-xyano- <i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]xyclopropan-1-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 1-xyanocyclopropan-1-carboxylic (CAS 6914-79-0)	2	347	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4 H) 7,72-7,83 (m, 1 H) 7,95-8,09 (m, 1 H) 8,14 - 8,29 (m, 3 H) 8,51 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
172	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-3-floxylobutan-1-carboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 3-floxylobutan-1-carboxylic (CAS 122665-96-7)	2	354	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,52 - 2,72 (obsc., m, 4 H) 3,25 - 3,35 (obsc., m, 1 H) 5,12 - 5,38 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 1 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,11 - 8,31 (m, 3 H) 8,47 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H)
173	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]-2-(oxetan-3-yl)axetamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit 2-(oxetan-3-yl)axetic (CAS 1310381-54-4)	2	352	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,87 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3,32 - 3,40 (m, 1 H), 4,29 - 4,47 (m, 2 H) 4,67 - 4,77 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	Clorua axit / axit carboxylic ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
174	<i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]xyclopropancarboxamit		4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146)	Axit xyclopropan carboxylic (CAS 1759-53-1)	2	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81 - 0,99 (m, 4 H) 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H)
175	<i>N</i> -[5-(4-xyano-2-metylfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit		4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-5-yl}-3-metylbzenzonitril (Ví dụ 209)	3,3,3-triflopropanoyl clorua (CAS 41463-83-6)	1	360	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 3,58 - 3,74 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H)

Ví dụ 176: 4-[7-(Benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril

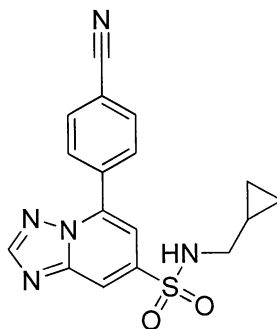


Dung dịch chứa phenylmetanthiol (CAS 100-53-8, 0,232 ml, 1,963 mmol) trong DMF (5 ml) được xử lý bằng NaH (được phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,079 g, 1,963 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) (0,5 g, 1,963 mmol) trong DMF (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,52 (s, 2 H) 7,14 - 7,44 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,99 - 8,10 (m, 2 H) 8,16 - 8,28 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 343

Ví dụ 177: 5-(4-xyanophenyl)-N-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit



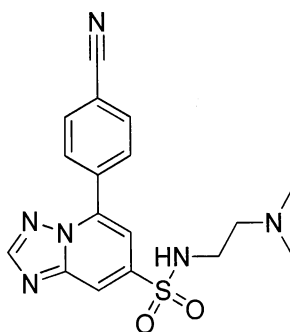
Bổ sung NCS (156 mg, 1,168 mmol) vào huyền phù chứa 4-[7-(benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril (Ví dụ 176) (100 mg, 0,292 mmol) trong

AcOH (3 mL) và nước (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*. Bổ sung hợp chất trung gian sulfonyl clorua thô được hấp thụ trong DCM (5 mL) và xyclopropylmetanamin (CAS 2516-47-4, 0,101 mL, 1,168 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM, rửa bằng nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,05 - 0,19 (m, 2 H) 0,28 - 0,47 (m, 2 H) 0,77 - 0,98 (m, 1 H) 2,76 - 2,89 (m, 2 H) 7,68 - 7,83 (m, 1 H) 8,07 - 8,32 (m, 5 H) 8,72 - 8,85 (m, 1 H)

MS ES⁺: 354

Ví dụ 178: 5-(4-xyanophenyl)-N-[2-(dimethylamino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit

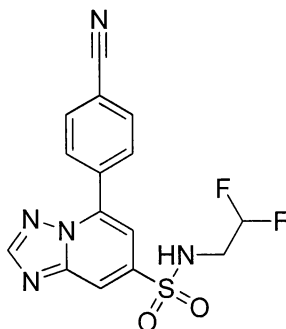


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 5-(4-xyanophenyl)-N-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit (Ví dụ 177) từ 4-[7-(benzylsulfany)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril (Ví dụ 176) và *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin (CAS 108-00-9) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,02 (s, 6 H) 2,21 - 2,37 (m, 2 H) 2,83 - 3,06 (m, 2 H) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,88 - 8,46 (m, 6 H) 8,70 - 8,92 (m, 1 H)

MS ES⁺: 371

Ví dụ 179: 5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimethylamino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit

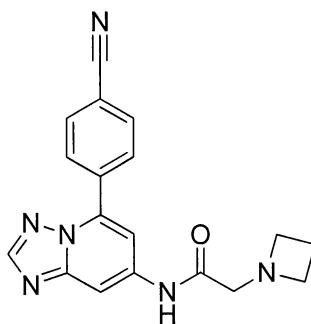


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit (Ví dụ 177) từ 4-[7-(benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril (Ví dụ 176) và 2,2-difloetan-1-amin (CAS 430-67-1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,23 - 3,42 (m, 2 H) 5,83 - 6,33 (m, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 1 H) 8,03 - 8,42 (m, 5 H) 8,55 (s, 1 H) 8,72 - 8,87 (m, 1 H)

MS ES $^+$: 364

Ví dụ 180: 2-(Azetidin-1-yl)-*N*-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit



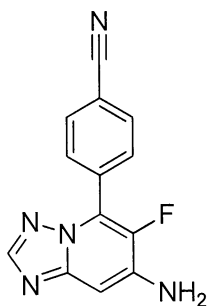
Bổ sung azetidin (CAS 503-29-7, 0,018 ml, 0,269 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-*N*-(5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)axetamit (Hợp chất trung gian 13) (70mg, 0,225 mmol) và TEA (0,047 ml, 0,337 mmol) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO $_3$ bão hòa. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Sản phẩm thô được nạp vào ống trao đổi cation mạnh

(SCX-2), rửa bằng MeOH và rửa giải bằng dung dịch amoniac 2M/MeOH. Chất rửa giải được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM-}d_2$) δ ppm 2,10 - 2,27 (m, 2 H) 3,28 (s, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 4 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 2 H) 8,07 - 8,19 (m, 3 H) 8,26 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)

MS ES^+ : 333

Ví dụ 181: 4-{7-amino-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

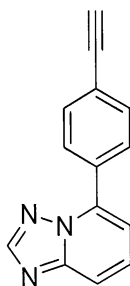


Dung dịch chứa axit 5-(4-xyanophenyl)-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian 14, 0,080 g, 0,283 mmol), DPPA (0,061 mL, 0,283 mmol), TEA (0,059 mL, 0,425 mmol) và nước (5,11 μL , 0,283 mmol) trong toluen (1 mL) được gia nhiệt đến 90°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 6,46 (s, 2 H) 6,77 - 6,84 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H)

MS ES^+ : 254

Ví dụ 182: 5-(4-Etynylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



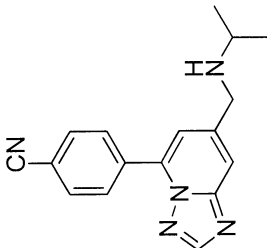
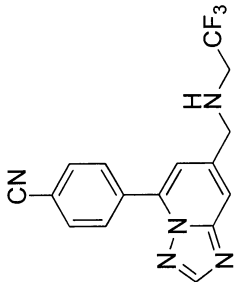
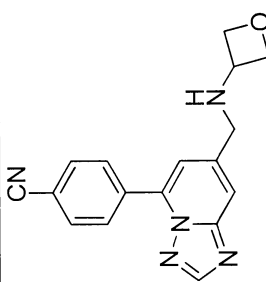
Bổ sung [2-(4-iodophenyl)etynyl]trimetylsilan (0,081 g, 0,269 mmol) vào ống chứa 5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 4, 0,1 g, 0,245 mmol), đồng (I) iodua (2,333 mg, 0,012 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,014 g, 0,012 mmol) trong THF (1 mL). Ống này được loại khí và làm sạch bằng nitơ, bịt kín và bức xạ trong lò vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Bổ sung natri hydroxit (1,0 M, 1,0 mL, 1,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong nước và chiết vào DCM bằng cách sử dụng ống tách pha. Pha chất rắn kết tủa trong nước được chiết tiếp bằng DCM/EtOH (9:1). Nước được loại bỏ ra khỏi lớp chất rắn lắng xuống bằng pipet và chất rắn được bổ sung vào pha hữu cơ và lớp hữu cơ được cô *trong chân không* vào DMSO để tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,40 (s, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,69 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

MS ES⁺: 220

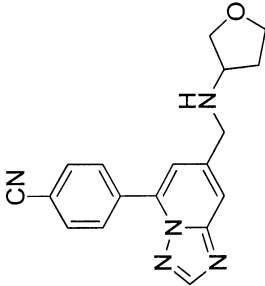
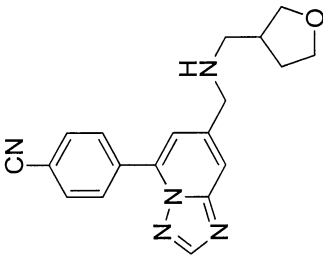
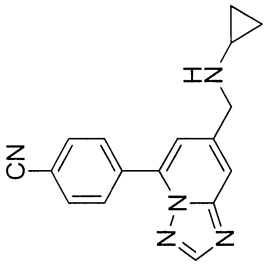
Các Ví dụ 183 đến 194 sau được điều chế bằng cách sử dụng quy trình chung dưới đây.

Hỗn hợp gồm amin (0,6 mmol) và 4-(7-formyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 15, 0,1 g, 0,4 mmol) và axit axetic (0,8 mL) được khuấy trong dimetylxetamit (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi imin tương ứng được tạo thành khi kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng. Bổ sung STAB (0,171 g, 0,8 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi amin được tạo thành, bổ sung nước và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô. DMA được loại bỏ bằng cách sử dụng bằng cách chưng cất đồng sôi ra khỏi nước. Cặn được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối và tiếp theo, làm khô trên MgSO₄ và cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
183	4-(7-[(propan-2-yl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		isopropylamin (CAS 75-31-0)	292	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,37 (d, J = 6 Hz, 6 H) 2,86 - 2,89 (m, 1 H) 3,97 (s, 2 H) 7,47 (d, J = 1 Hz, 1 H) 7,80 - 7,81 (m, 1 H) 7,90 - 7,93 (m, 2 H) 8,20 - 8,22 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H)
184	4-(7-[(2,2,2-trifluoethyl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		2,2,2-trifluoethylamin (CAS 753-90-2)	332	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,31 (d, J = 10 Hz, 2 H) 3,44 (s, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,04 - 8,06 (m, 2 H) 8,19 - 8,22 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H)
185	4-(7-[(oxetan-3-yl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		oxetan-3-amin (CAS 21635-88-1)	306	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,91 (s, 2 H) 4,05 - 4,11 (m, 1 H) 4,51 - 4,53 (m, 2 H) 4,76 - 4,78 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
186	4-(7-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzonitril		oxetan-3-ylmetanamin (CAS 6246-05-5)	320	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,00 - 3,02 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,49 - 4,51 (m, 2 H) 4,77 - 4,79 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)
187	4-(7-[(2,2-difloetan-1-yl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzonitril		2,2-difloetan-1-amin (CAS 430-67-1)	314	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 3,00 (m, 2 H) 3,4 - 3,7 (br. s, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 5,75 - 6,13 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H)
188	4-[7-[(3-clophenyl)methyl]amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzonitril		(3-clophenyl)metanamin (CAS 4152-90-3)	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,12 (s, 1 H) 3,72 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)

Vị dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
189	4-(7-{[(xyclopropylmetyl)amino]mety}-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		xyclopropylmetanamin (CAS 2516-47-4)	304	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 0,15 - 0,24 (m, 2 H) 0,50 - 0,56 (m, 2 H) 0,97 - 1,05 (m, 1 H) 2,55 (d, J = 7 Hz, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H)
190	4-[7-({[(3-metoxyphe nyl)metanamin (CAS 5071-96-5)]		(3-metoxyphe nyl)metanamin (CAS 5071-96-5)	370	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,90 - 3,10 (br. s, 1 H) 3,70 (app. s, 5 H) 3,85 (s, 2 H) 6,74 (d, J = 8 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 9 Hz, 1 H) 6,0 (br. s, 1 H) 7,18 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,48 (s, 1 H)
191	4-{7-[(3-metoxызetidin-1-yl)mety]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		3-metoxызetidin (CAS 110925-17-2)	320	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 2,93 - 2,95 (m, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,55 - 3,57 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,49 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Amin ban đầu	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
192	4-(7-[(oxolan-3-yl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		oxolan-3-amin (CAS 88675-24-5)	320	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,1 - 2,2 (m, 1 H) 3,44 - 3,50 (m, 1 H) 3,62 - 3,98 (m, 6 H) 7,47 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)
193	4-(7-[(oxolan-3-ylmethyl)amino]methyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitril		oxolan-3-ylmetanamin (CAS 165253-31-6)	334	¹ H NMR (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 2,38 - 2,52 (m, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 3,28 - 3,30 (m, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 1 H) 3,66 - 3,98 (m, 4 H) 7,46 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H)
194	4-{7-[(xyclopropylamino)methyl]-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl}benzonitril		xyclopropylamin (CAS 765-30-0)	290	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,25 - 0,34 (m, 4 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (s, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,19 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H)

Các Ví dụ 195 đến 200 được điều chế bằng cách sử dụng một trong số các quy trình sau.

Quy trình 1:

Bước 1:

Bổ sung nhỏ giọt rượu (2,7 mmol) trong toluen vào dung dịch trong khi khuấy chứa 20% phosgen trong toluen (2 mL, 3,6 mmol) ở nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 20 h. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất trung gian cloformat tương ứng mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Bổ sung cloformat nêu trên (0,142 g, 1 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146, 0,2 g, 0,8 mmol) và TEA (0,2 g, 2 mmol) trong DMF khô (2 mL) ở nhiệt độ 0 °C và tiếp theo, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc và rửa bằng dung dịch HCl 2M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc tiếp theo là tinh chế bổ sung bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình 2:

Bước 1:

Bổ sung nhỏ giọt rượu (8,7 mmol) trong toluen (5 mL) vào dung dịch trong khi khuấy chứa 20% phosgen trong toluen (6,2 mL, 11,7 mmol) ở nhiệt độ 0 °C để tạo ra muối hydroclorua của cloformat dưới dạng chất kết tủa màu trắng. Sau 10 min, chất kết tủa được lọc ra và bổ sung vào dung dịch amoni hydroxit 28% (6 mL, 17,4 mmol). Natri hydroxit (2M, 10 mL, 20 mmol) được bổ sung vào bazơ hóa hỗn hợp mà nó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và làm bay hơi để tạo ra hợp

chất trung gian carbamat thô tương ứng mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Huyền phù đang khuấy chứa 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 8, 0,1 g, 0,29 mmol), carbamat (1,47 mmol), Cs₂CO₃ (0,191 g, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,012 g, 1,5 μmol) và X-Phos (0,014 g, 2,9 μmol) trong dioxan đã loại khí (10 mL) được đun nóng ở 120 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát và cô *trong chân không*. Cặn được lắc với EtOAc và nước, tiếp theo, lọc, và pha hữu cơ được cô. Các hợp chất được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc tiếp theo, bằng (NH₃ 2M trong MeOH) 1% - 5% trong EtOAc tiếp theo là HPLC điều chế pha đảo để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình 3:

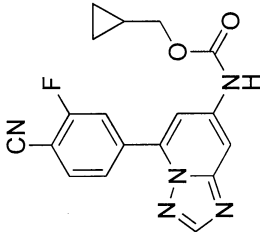
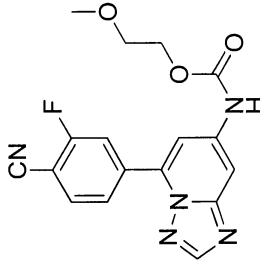
Bước 1:

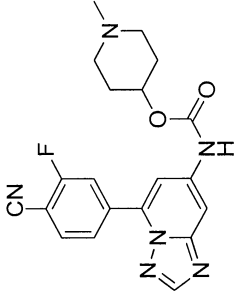
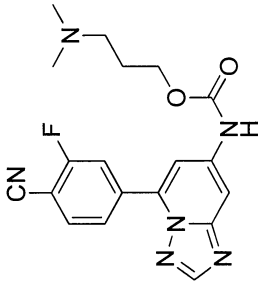
Etyl carbamat (1,0g, 11,2 mmol), rượu (11,2 mmol), nhôm triisopropoxit (0,25g, 1,2 mmol) và 60% natri hydrua trong dầu (0,1 g, 2,5 mmol) được trộn ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, đun nóng đến 105 °C trong 2 h. Hỗn hợp này được làm mát và pha loãng trong IPA ướt. Dung dịch này được cho hấp phụ vào ống 5g SCX-2 và rửa bằng MeOH. Rửa giải tiếp bằng amoniac 17% trong MeOH (20 mL) tạo ra hợp chất trung gian carbamat tương ứng mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

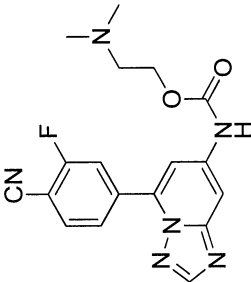
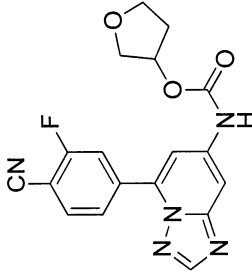
Bước 2:

Huyền phù đang khuấy chứa 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Hợp chất trung gian 8, 0,1 g, 0,29 mmol), carbamat (1,47 mmol), Cs₂CO₃ (0,191 g, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,012 g, 1,5 μmol) và X-Phos (0,014 g, 2,9 μmol) trong dioxan đã loại khí (10 mL) được đun nóng ở 120 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát và cô *trong chân không*. Cặn được lắc với EtOAc và nước và tiếp theo, lọc, và pha hữu cơ được cô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng cách sử dụng

dụng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng EtOAc tiếp theo, bằng (NH_3 2M trong MeOH) 1% - 5% trong EtOAc tiếp theo là HPLC điều chế pha đảo để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Nguyên liệu ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
195	xyclopropylmetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]carbamat		xyclopropylmetyl anol (CAS 2516-3-8)	1	352	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,29 - 0,32 (m, 2 H) 0,50 - 0,54 (m, 2 H) 1,12 - 1,22 (m, 1 H) 3,98 (d, J = 7 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H)
196	2-metoxetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]carbamat		2-metoxetyanol (CAS 109-86-4)	1	356	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,26 (s, 3 H) 3,57 - 3,58 (m, 2 H) 4,24 - 4,25 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,92 - 7,94 (m, 2 H) 8,10 - 8,13 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Nguyên liệu ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
197	1-methylpiperidin-4-yl N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]carbamate		<i>N</i> -methyl 4-hydroxy piperidin (CAS 106-52-5)	2	395	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,69 - 1,85 (m, 4 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 4,82 - 4,85 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H)
198	3-(dimethylamino)propyl <i>N</i> -[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-7-yl]carbamate		3-(dimethylamino)propan-1-ol (CAS 3179-63-3)	3	383	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,90 (m, 2 H) 2,27 (s, 6 H) 2,45 (t, J = 7 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 6 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 1 H) 7,95 - 7,98 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H)

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Nguyên liệu ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
199	2-(dimethylamino)ethyl <i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]carbamat		3-(dimethylamino)etan-1-ol (CAS 108-01-0)	3	369	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,34 (s, 6 H) 2,67 (t, J = 5 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,80 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 7,87 - 7,90 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)
200	oxolan-3-yl <i>N</i> -[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>α</i>]pyridin-7-yl]carbamat		oxolan-3-ol (CAS 453-20-3)	3	368	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,10 - 2,19 (m, 1 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 3,83 - 4,08 (m, 4 H) 5,38 - 5,50 (m, 1 H) 7,58 - 7,84 (m, 4 H) 7,85 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

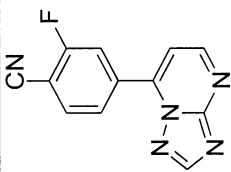
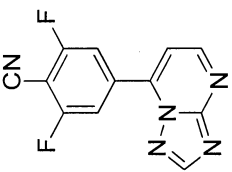
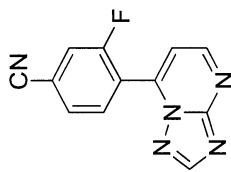
Các Ví dụ 201 đến 208 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình bất kỳ trong số các quy trình sau:

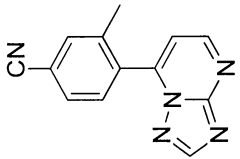
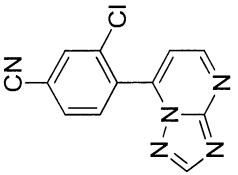
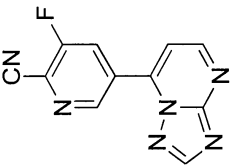
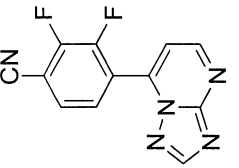
Quy trình 1:

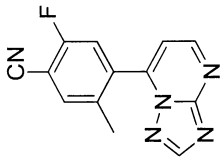
Huyền phù chứa [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Hợp chất trung gian 16, 0,1 g, 0,647 mmol), axit boronic (0,841 mmol), PdCl₂.dppf (37 mg, 45,3 μmol) và Na₂CO₃ (0,206 g, 1,94 mmol) trong dioxan đã loại khí (4 mL) và nước (3 mL) được đun nóng ở 100 °C trong 3 h. Sau làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm chất lọc, và dịch lọc được hấp thụ vào silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng 1:1 EtOAc - heptan, tiếp theo, EtOAc để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình 2:

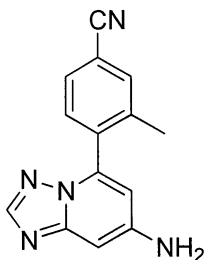
Huyền phù đang khuấy chứa aryl bromua (0,841 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,214 g, 0,841 mmol), kali axetat (0,191 g, 1,94 mmol) và PdCl₂.dppf (37 mg, 45,3 μmol) trong dioxan đã loại khí (4 mL) được đun nóng ở 80 °C trong môi trường argon trong 1,5 h. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (Hợp chất trung gian 16, 0,100 g, 0,647 mmol) trong dioxan (3 mL) qua xiranh, tiếp theo là K₂CO₃ (0,268 g, 1,94 mmol) trong nước (3 mL) và nhiệt độ tăng lên 90 °C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát, lọc qua chất lọc, và hấp thụ vào silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit, rửa giải bằng 1:1 EtOAc - heptan, tiếp theo, EtOAc để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ số	Tên hợp chất	Công thức cấu tạo	Nguyên liệu ban đầu	Phương pháp	MS ES ⁺	Dữ liệu ¹ H NMR δ ppm
201	2-flu-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		Axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3)	1	240	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,74 - 7,75 (m, 1 H) 8,20 - 8,22 (m, 2 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,00 - 9,02 (m, 1 H)
202	2,6-diflo-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		4-bromo-2,6-diflobenzonitril (CAS 123843-67-4)	2	258	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,78 - 7,79 (m, 1 H) 8,26 - 8,29 (m, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 9,03 - 9,05 (m, 1 H)
203	3-flu-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		Axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4)	1	240	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,61 - 7,63 (m, 1 H) 7,95 - 7,99 (m, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,00 - 9,02 (m, 1 H)

204	3-methyl-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		Axit (4-xyano-2-methylphenyl)boronic (CAS 126747-14-6)	1	236	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 7,45 - 7,47 (m, 1 H) 7,71 - 7,73 (m, 1 H) 7,87 - 7,89 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,97 - 8,99 (m, 1 H)
205	3-chloro-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		Axit (4-xyano-2-chlorophenyl)boronic (CAS 677743-50-9)	1	256	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,56 - 7,58 (m, 1 H) 7,92 - 7,95 (m, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,36 - 8,37 (m, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,02 - 9,04 (m, 1 H)
206	3-fluoro-5-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}pyridin-2-carbonitril		5-bromo-3-flopyridin-2-carbonitril (CAS 886373-28-0)	2	241	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,86 (d, J = 5 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 8,85 - 8,95 (m, 1 H) 9,06 (d, J = 5 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H)
207	2,3-difluoro-4-{{[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		4-bromo-2,3-diflobenzonitril (CAS 126163-58-4)	2	258	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,65 (d, J = 4 Hz, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 1 H) 8,67 - 8,77 (m, 1 H) 9,04 (d, J = 5 Hz, 1 H)

208	2-fluoro-5-methyl-4- {[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidin-7-yl}benzonitril		4-bromo-2-fluoro-5-methylbenzonitril (CAS 916792-13-7)	2	254	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 7,49 - 7,50 (m, 1 H) 7,79 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,07 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,99 - 9,01 (m, 1 H)
-----	---	---	---	---	-----	---

Ví dụ 209: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa *tert*-butyl (5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamate (Hợp chất trung gian 17, 0,2 g, 0,744 mmol), axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 120 mg, 0,744 mmol), PdCl₂(dppf) (54,5 mg, 0,074 mmol) và Na₂CO₃ (0,158 g, 1,489 mmol) trong dioxan (2 mL) và nước (0,4 mL) được xối N₂ và đun nóng đến 100 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra *tert*-butyl (5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamate.

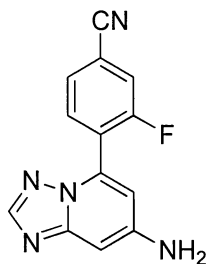
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (s, 9 H), 2,10 (s, 3 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H)

MS ES⁺: 294 (M-^tBu)

Bước 2:

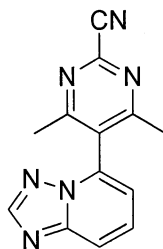
Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamate (0,194 g, 0,555 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 0,694 ml, 2,78 mmol) trong dioxan (5 mL) được gia nhiệt đến 50 °C trong 2h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng SCX-2, nạp và rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH₃ 2M trong MeOH. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril/ nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 4,39 (br. s., 2 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H)

MS ES⁺: 250Ví dụ 210: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril

Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-methylbenzonitril Ví dụ 209 từ *tert*-butyl (5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamát (Hợp chất trung gian 17) và axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,29 (s, 2 H) 6,61 - 6,74 (m, 2 H) 7,84 - 7,98 (m, 2 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H)

MS ES⁺: 254Ví dụ 211: 4,6-Dimetyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril

Bước 1:

Bổ sung *m*-CPBA (1,107 g, 6,42 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-4,6-dimetylpyrimidin (CAS 157335-97-2, 1 g, 5,35 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Bổ sung thêm *m*-CPBA (0,368 g, 2,14 mmol, 0,4 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được hấp thụ vào chất lọc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 5-bromo-4,6-dimetylpyrimidin 1-oxit.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 8,98 (s, 1 H)

MS ES⁺: 203

Bước 2:

Ống bịt kín chứa 5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 4, 0,300 g, 0,735 mmol), đồng (I) iodua (7,00 mg, 0,037 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,042 g, 0,037 mmol) và 5-bromo-4,6-dimethylpyrimidin 1-oxit (0,179 g, 0,882 mmol) đã hòa tan trong NMP (4 mL) được bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 80 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt bằng nhiệt ở 110 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong DCM và nước và tách pha hữu cơ bằng cách sử dụng ống tách pha. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng DCM và gom các pha hữu cơ, cho hấp thụ vào chất lọc và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/MeOH (9:1) trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-4,6-dimethylpyrimidin 1-oxit.

MS ES⁺: 242

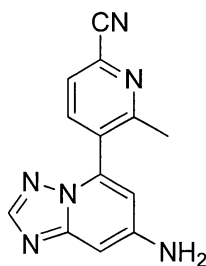
Bước 3:

Bổ sung TMS-CN (0,070 ml, 0,522 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-4,6-dimethylpyrimidin 1-oxit (42 mg, 0,174 mmol) và TEA (0,049 ml, 0,348 mmol) trong axetonitril (1 mL). Ống phản ứng này được làm sạch bằng nitơ, bịt kín và đun nóng ở 110 °C trong 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM và nước. Tách pha hữu cơ và pha nước được chiết tiếp bằng DCM. Gom pha hữu cơ, cô *trong chân không* và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 2,26 (s, 6 H) 7,12 - 7,25 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 8,33 (s, 1 H)

MS ES⁺: 251

Ví dụ 212: 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril



Bước 1:

Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamát (Hợp chất trung gian 17, 0,38 g, 1,414 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutyldistanan (1,504 ml, 2,83 mmol), TEA (9,86 ml, 70,7 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,490 g, 0,424 mmol) trong dioxan (10 mL) được gia nhiệt đến 110 °C trong 36 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra *tert*-butyl (5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamát.

MS ES⁺: 525

Bước 2:

Huyền phù chứa *tert*-butyl (5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamát (190 mg, 0,363 mmol), 5-bromo-6-metylpyridin-2-carbonitril (CAS 1173897-86-3, 71,5 mg, 0,363 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (42,0 mg, 0,036 mmol) và đồng (I) iodua (6,91 mg, 0,036 mmol) trong NMP (2 mL) được xối N₂ và gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100 °C trong 20 phút. Cho hỗn hợp phản ứng này qua K₂CO₃ 10% và cột silic oxit bazơ, rửa giải bằng EtOAc. Gom các phân đoạn phù hợp và cô *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô trong NMP dư. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS ES⁺: 295 (M-'Bu)

Bước 3:

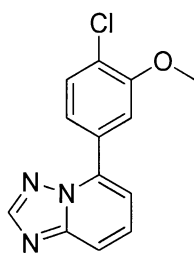
Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbamát (127 mg, 0,362 mmol) và HCl (4M trong dioxan, 1 mL, 4,00 mmol) được gia nhiệt đến 50 °C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn thu được được tinh chế bằng SCX-2, nạp và rửa bằng MeOH tiếp theo,

rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 6,65 - 6,70 (m, 1 H) 6,72 - 6,77 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 7,98 - 8,13 (m, 2 H)

MS $\text{ES}^+ = 251$

Ví dụ 213: 5-(4-clo-3-metoxypheyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin



Bước 1:

Ổng dùng trong lò vi sóng chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 143329-58-2, 0,100 g, 0,505 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,029 g, 0,025 mmol), natri cacbonat (0,107 g, 1,010 mmol) và 2-clo-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (CAS 1443151-85-6, 0,141 g, 0,555 mmol) trong dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL) được loại khí và bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH và DMSO. Gom dịch lọc và cô *trong chân không* để tạo ra dung dịch DMSO mà từ đó sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-clophenol

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,26 - 7,45 (m, 2 H) 7,53 (d, $J=8$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=2$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,88 (d, $J=8$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,65 (br. s., 1 H)

MS ES^+ : 246

Bước 2:

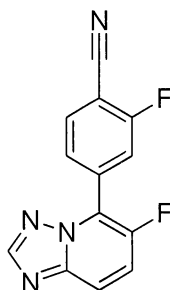
Bổ sung natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 4,88 mg, 0,122 mmol) vào huyền phù trong khi khuấy chứa 5-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-clophenol

(0,050 g, 0,204 mmol) trong NMP (1 mL). Sau một vài phút, hỗn hợp phản ứng này hòa tan và iometan (0,016 mL, 0,254 mmol) được bổ sung vào. Sau 1h, bổ sung thêm natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 4,88 mg, 0,122 mmol) và iometan (0,016 mL, 0,254 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 80 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng NaHCO_3 (5 mL) và chiết hai lần bằng DCM. Gom các pha hữu cơ và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,47 (d, $J = 7$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

MS ES^+ : 260

Ví dụ 214: 2-flo-4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

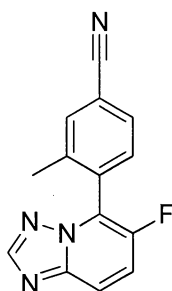


Dung dịch chứa 6-flo-5-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 18, 0,095g, 0,361 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,026 g, 0,036 mmol), Na_2CO_3 (0,115 g, 1,084 mmol) và axit (4-xyano-3-flophenyl)boronic (CAS 843663-18-3) trong dioxan (1,0 mL) và nước (0,2 mL) được gia nhiệt đến 100 °C trong lò vi sóng trong 1h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,92 - 8,05 (m, 3 H) 8,48 (s, 1 H)

MS ES^+ : 257

Ví dụ 215: 4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril

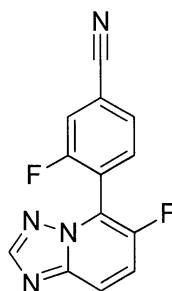


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Ví dụ 214) từ 6-fluoro-5-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 18) và axit (4-cyano-2-methylphenyl)boronic (CAS 126747-14-6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,44 (s, 1 H)

MS ES^+ : 253

Ví dụ 216: 3-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

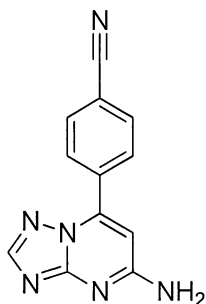


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 2-fluoro-4-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Ví dụ 214) từ 6-fluoro-5-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 18) và axit (4-cyano-2-fluorophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 7,53 - 7,72 (m, 3 H) 7,80 - 7,93 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H)

MS ES^+ : 257

Ví dụ 217: 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}benzonitril



Bước 1:

Dung dịch chứa *tert*-butyl carbamat (0,928 g, 7,92 mmol) trong DMF (10 mL) được xử lý bằng NaH (60% trong dầu khoáng, 0,317 g, 7,92 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung hỗn hợp này vào dung dịch chứa 4-(5-cyano-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 9, 1,35 g, 5,28 mmol) trong DMF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra *tert*-butyl (7-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)carbamate.

MS ES⁺: 281 (M⁺-Bu)

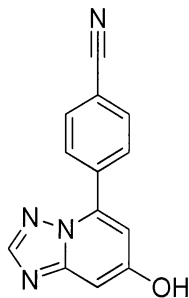
Bước 2:

Dung dịch chứa *tert*-butyl (7-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)carbamate (650 mg, 1,933 mmol) và HCl (dung dịch 4M trong dioxan, 4 mL, 16,00 mmol) trong dioxan (6 mL) được gia nhiệt đến 50 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được nghiền với MeOH. Chất kết tủa thu được được lọc và dịch lọc được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng tiếp theo, 0-25% MeOH trong EtOAc trên silic oxit bazơ). Sản phẩm được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (0-20% MeOH trong EtOAc trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,63 (s, 1 H) 7,41 (s, 2 H) 8,03 - 8,11 (m, 2 H) 8,13 - 8,21 (m, 3 H)

MS ES⁺:237

Ví dụ 218: 4-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

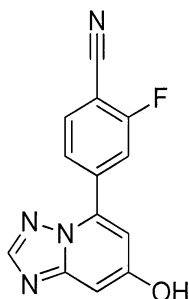


Ổng phản ứng được nạp 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8, 0,15 g, 0,589 mmol), KOH (0,036 g, 0,648 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,022 g, 0,024 mmol) và di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (CAS 564483-19-8, 0,020 g, 0,047 mmol). Bổ sung 1,4-dioxan (0,5 mL) và nước (0,5 mL) và ống này được làm sạch bằng argon, bịt kín và đun nóng ở 100 °C trong tủ điều nhiệt trong 2h. Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ nguồn nhiệt và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Nhũ tương/chất kết tủa thu được trong lớp nước được lọc và gom với dịch chiết hữu cơ, hòa tan trong DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,99 (s, 2 H) 8,04 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,17 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 10,75 - 11,75 (br. s, 1H)

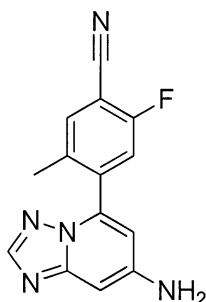
MS ES⁺: 237

Ví dụ 219: 2-flu-4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Ví dụ 218) từ 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 10).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,98 - 7,10 (m, 2 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 10,5 - 12,0 (br. s, 1 H)

MS ES⁺: 255Ví dụ 220: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flu-5-metylbenzonitril

Bước 1:

Ống dùng cho lò vi sóng đã được sấy khô bằng lò được nạp 4-bromo-2-flu-5-metylbenzonitril (CAS 916792-13-7, 0,20 g, 0,934 mmol) và làm sạch bằng argon. Bổ sung THF (0,5 mL) và ống này được làm mát trong đá khô/axeton (-78 °C) tiếp theo, isopropylmagie lithi clorua (dung dịch 1,3M trong THF, 0,791 mL, 1,028 mmol) được bổ sung vào, và ống này được chuyển vào chậu đá trong 40 phút. Kẽm clorua (1,9M trong dung dịch 2-metylTHF, 0,5 mL, 0,950 mmol) được bổ sung vào. Một bình phản ứng đã sấy khô khác được nạp 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2, 0,141 g, 0,748 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,027g, 0,023 mmol), tiếp theo, làm sạch bằng argon. Sau 30 phút, bổ sung THF (5 mL) và Bổ sung dung dịch Grignard/kẽm hữu cơ qua xanh và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50 °C trong 2,5 h. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô *trong chân không* và cạn thu được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, sấy khô (MgSO₄) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-50% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flu-5-metylbenzonitril.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,50 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 10 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

MS ES⁺: 287

Bước 2:

4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril (0,149 g, 0,520 mmol), Xantphos (0,030 g, 0,052 mmol), Cs₂CO₃ (0,339 g, 1,039 mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,024 g, 0,026 mmol) được cho vào bình phản ứng mà tiếp theo, làm sạch nó bằng argon và dioxan (5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được rây argon trong 5 min, tiếp theo, benzophenon imin (CAS 1013-88-3, 0,1 mL, 0,596 mmol) được bổ sung vào, và tiếp tục rây 5 min nữa trước khi hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90 °C trong 7h. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng dietyl ete và lọc qua ống tách pha. Rửa cặn rắn bằng một lượng ete nữa và dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-60 % EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 4-(7-((diphenylmetylen)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 1,93 (s, 3 H) 6,70 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,27 - 7,61 (m, 9 H) 7,71 - 7,89 (m, 3 H) 8,25 (s, 1 H)

MS ES⁺: 432

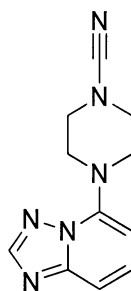
Bước 3:

4-(7-((Diphenylmetylen)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril (173 mg, 0,401 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Bổ sung HCl (dung dịch nước 2M., 1 mL, 2,000 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường argon trong 1,5h. Hỗn hợp này được cô *trong chân không* để loại bỏ THF và chất thu được được cho phân bố giữa dung dịch (dung dịch nước) K₂CO₃ bão hòa và EtOAc. Tách pha nước và pha hữu cơ chứa chất kết tủa rắn được lọc qua thiết bị tách pha, chất rắn được rửa bằng nước và EtOAc. Lọc pha hữu cơ, rửa bằng nước muối và sấy khô (MgSO₄). Quy trình chiết được lặp lại trên chất rắn và gom dịch chiết và cô. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 6,62 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 9 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 6 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H)

MS ES⁺: 268

Ví dụ 221: 4-{[1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperazin-1-carbonitril

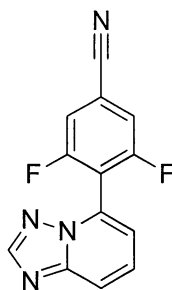


Bổ sung NaHCO_3 (0,083 g, 0,984 mmol) trong nước (0,5 mL) vào dung dịch đang khuấy chứa 5-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 19, 0,100 g, 0,492 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp hai pha này được khuấy nhanh và bổ sung xyanua bromua [3,0M trong DCM] (0,197 mL, 0,590 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong nước và chiết hai lần bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,41 - 3,59 (m, 8 H) 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H)

MS ES^+ : 229

Ví dụ 222: 3,5-Diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



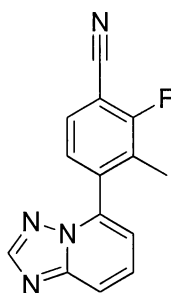
Ống bít kín chứa 5-(trimetylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 20, 0,15 g, 0,532 mmol), đồng (I) iodua (0,005 g, 0,027 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,031 g, 0,027 mmol) và 4-bromo-3,5-diflobenzonitril (CAS 123688-59-5, 0,128 g, 0,585 mmol) được hòa tan trong NMP (2 mL) được bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch (dung dịch nước) KF (10% trọng lượng) trong khi khuấy trong 1h. Hỗn hợp này được pha loãng trong EtOAc, lọc qua chất lọc và rửa bằng nước, tiếp

theo là, nước muối. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,29 (d, $J = 7$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

MS ES^+ : 257

Ví dụ 223: 2-flu-3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril

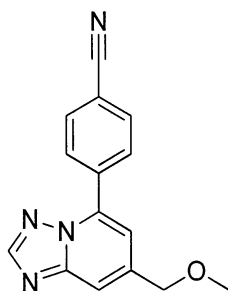


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 3,5-diflu-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril Ví dụ 222 từ 5-(trimetylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 20) và 4-bromo-2-flu-3-metylbenzonitril (CAS 1114546-30-3).

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2,05 (d, $J = 2$ Hz, 3 H) 7,12 (d, $J = 7$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,80 (m, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

MS ES^+ : 253

Ví dụ 224: 4-[7-(Metoxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril



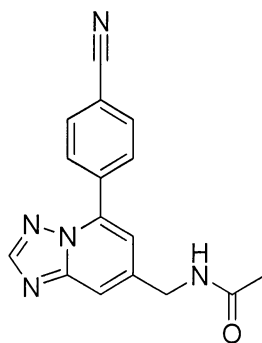
Bổ sung natri hydrua, 60% trọng lượng trong dầu khoáng (0,026g, 0,641 mmol) vào dung dịch chứa 4-(7-(hydroxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 39, 0,107g, 0,428 mmol) trong THF khô (2,5 mL) trong môi trường nitơ. Sau 10 min, bổ sung iodometan (0,040 mL, 0,641 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 3 ngày. Cho hỗn hợp phản ứng này

phân bố giữa nước và EtOAc và tách. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và làm bay hơi đến khô. Chất thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp axetonitril bazơ/ nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,41 (s, 3 H) 4,64 (s, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,55 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 265

Ví dụ 225: *N*-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}axetamit

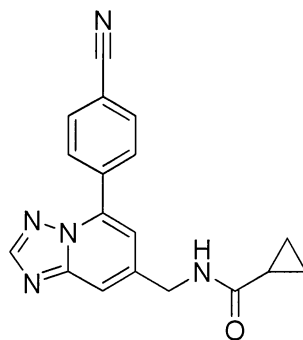


Dung dịch chứa 4-(7-(aminometyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 21, 0,040 g, 0,160 mmol) và TEA (0,067 mL, 0,481 mmol) trong DCM (2,0 mL) được xử lý bằng axetyl clorua (0,034 mL, 0,481 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được nạp vào ống Strata được rửa mỗi DCM. Rửa giải bằng NH $_3$ 0,5 M trong EtOH tạo ra sản phẩm thô, mà nó được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp axetonitril bazơ / nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,95 (s, 3 H) 4,47 (d, J = 6 Hz, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,53 (s, 2 H)

MS ES $^+$: 292

Ví dụ 226: *N*-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}xyclopropanecarboxamit

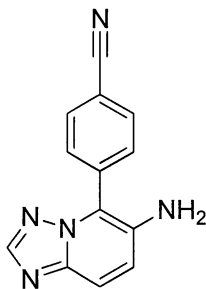


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với *N*-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}axetamit Ví dụ 225 từ Hợp chất trung gian 21 và xyclopropyl cacbonyl clorua (CAS 4023-34-1).

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 0,78 - 0,98 (m, 4 H) 1,66 - 1,80 (m, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2 H) 8,21 (d, $J = 9$ Hz, 2 H) 8,44 (s, 1 H)

MS ES^+ : 318

Ví dụ 227: 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (CAS 356560-80-0, 0,5 g, 2,52 mmol), *tert*-butyl carbamat (CAS 4248-19-5, 0,592 g, 5,05 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,185 g, 0,202 mmol), Cs_2CO_3 (1,645 g, 5,05 mmol) và Xantphos (0,234 g, 0,404 mmol) trong dioxan (8,5 mL) được loại khí và nạp lại bằng argon hai lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 100 °C trong 40h. Phản ứng được làm mát và phân tách giữa EtOAc và nước. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-70% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra *tert*-butyl [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl carbamat.

^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1,57 (s, 9 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,14 - 9,25 (m, 1 H)

MS ES⁺: 179 (M⁺Bu)

Bước 2:

Dung dịch chứa *tert*-butyl [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl carbamat (250 mg, 1,067 mmol) và NBS (190 mg, 1,067 mmol) trong axit axetic (3,5 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi và bazơ hóa bằng NaHCO₃ và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-amin.

MS ES⁺: 213

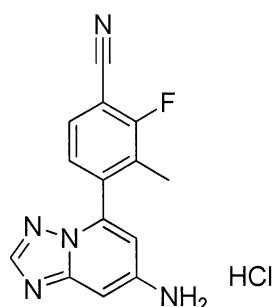
Bước 3:

Huyền phù chứa 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-amin (0,073 g, 0,343 mmol), axit (4-xyanophenyl)boronic (CAS 126747-14-6, 0,055g, 0,377 mmol), PdCl₂(dppf) (0,025 g, 0,034 mmol) và Na₂CO₃ (0,073 g, 0,685 mmol) trong dioxan (1 mL) và nước (0,2 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 100 °C trong 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,17 (s, 2 H) 7,38 (d, J = 10 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 10 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,14 (s, 1 H)

MS ES⁺: 236

Ví dụ 228: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-fluor-3-metylbenzonitril hydroclorua

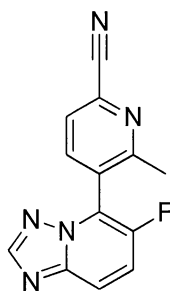


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với Ví dụ 2209 (4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-fluoro-5-methylbenzonitril) từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) và 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitril (CAS 1114546-30-3) mà không cần loại bazơ hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,08 (d, $J = 2$ Hz, 3 H) 6,77 - 6,85 (m, 2 H) 7,22 (s, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

MS ES $^+$: 268

Ví dụ 229: 5-{6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa 6-fluoro-5-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 18, 0,2 g, 0,760 mmol), axit (2-methylpyridin-3-yl)boronic (CAS 899436-71-6, 0,125 g, 0,913 mmol), PdCl $_2$ (dppf) (0,056 g, 0,076 mmol) và Na $_2$ CO $_3$ (0,161 g, 1,521 mmol) trong dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL) được gia nhiệt đến 100 °C trong 0,5 h. Cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 6-fluoro-5-(2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin.

MS ES $^+$: 229

Bước 2:

Dung dịch chứa 6-fluoro-5-(2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (0,103 g, 0,451 mmol) và *m*-CPBA (0,117 g, 0,677 mmol) trong DCM (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 36 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM, rửa bằng dung dịch bicarbonat, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra 3-(6-

flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-methylpyridin 1-oxit thô mà nó được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

MS ES⁺: 245

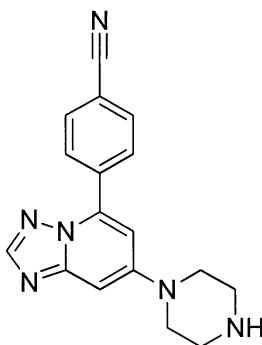
Bước 3:

Dung dịch chứa 3-(6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-methylpyridin 1-oxit (0,055 g, 0,225 mmol), TMS-CN (0,091 mL, 0,676 mmol) và TEA (0,063 mL, 0,450 mmol) trong axetonitril (2 mL) được gia nhiệt đến 110 °C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cho phân bố giữa DCM và nước. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H)

MS ES⁺: 254

Ví dụ 230: 4-[7-(Piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril



Bước 1:

Hỗn hợp gồm 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 8, 0,223 g, 0,876 mmol), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (CAS 57260-71-6, 0,326 g, 1,751 mmol), X-Phos (0,042 g, 0,088 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,040 g, 0,044 mmol) và Cs₂CO₃ (0,571 g, 1,751 mmol) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong ống bịt kín ở 130 °C trong 4 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và

lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo, nước muối,

Sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra *tert*-butyl 4-(5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)piperazin-1-carboxylat.

MS ES⁺: 405

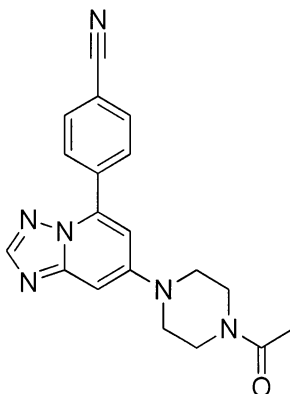
Bước 2:

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-(5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)piperazin-1-carboxylat (0,192 g, 0,475 mmol), HCl, 4M trong dioxan (0,593 mL, 2,374 mmol) và EtOH 1 mL được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 28 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*, pha loãng bằng (dung dịch nước) NaHCO₃ bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế chất thô thu được bằng SCX-2, nạp và rửa bằng 5 % EtOH / DCM và eluting bằng cách sử dụng dung dịch NH₃ 2M trong MeOH. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,56 - 3,78 (m, 4 H) 7,16 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 3 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,22 (d, J = 9 Hz, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 9,31 (br. s., 1 H)

MS ES⁺: 305

Ví dụ 231: 4-[7-(4-Axetyl)piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril

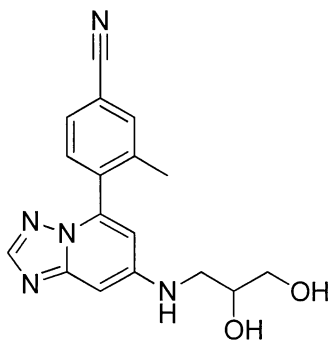


Dung dịch chứa 4-(7-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril (Ví dụ 230, 0,095 g, 0,312 mmol) và TEA (0,087 mL, 0,624 mmol) trong dry DCM (3,121 mL) trong môi trường nitơ được xử lý bằng axetyl clorua (0,044 mL, 0,624 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Phản ứng này được nạp vào ống Strata và rửa giả đầu tiên với EtOH, tiếp theo, NH₃ 2M trong MeOH / EtOH với tỷ lệ 1:1. Gôm cả hai sản phẩm chứa dịch rửa giải, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (phương pháp axetonitril bazơ / nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 3,35 - 3,50 (m, 4 H) 3,62 - 3,74 (m, 4 H) 6,94 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 8 Hz, 2 H) 8,11 - 8,17 (m, 3 H)

MS ES⁺: 347

Ví dụ 232: 4-{7-[(2,3-Dihydroxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril



Bước 1:

Bổ sung (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin (CAS 22195-47-7, 0,146 g, 1,116 mmol) vào ống phản ứng chứa 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-methylbenzonitril (Hợp chất trung gian 24, 0,100 g, 0,372 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,017 g, 0,019 mmol), dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,018 g, 0,037 mmol) và Cs₂CO₃ (0,243 g, 0,744 mmol) trong dioxan (2 mL). Ống phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong 5 phút và tiếp theo, gia nhiệt trong ống bịt kín ở 110 °C trong môi trường nitơ trong 19 h. Để hỗn hợp phản ứng này nguội và cho hấp thụ vào chất lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng

trên silic oxit bazơ) để tạo ra 4-(7-(((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-metylbenzonitril.

MS ES⁺: 364

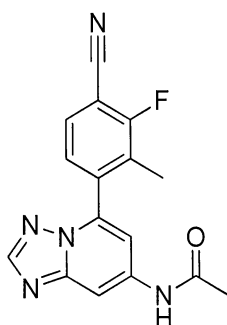
Bước 2:

Bổ sung *monohydrat của axit p-toluensulfonic* (0,017 g, 0,091 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 4-(7-(((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-metylbenzonitril (0,133 g, 0,366 mmol) trong MeOH (3 mL)/nước (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 min và đun nóng đến 100 °C trong 65 h. Bổ sung HCl (1,18 S.G., 37%, 0,301 mL, 3,66 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch nước NaOH (10%, 2 mL) cho đến khi trở thành bazơ (pH~12). Bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (~3 mL) cho đến khi pH~9. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và cặn thu được được hấp thụ trong DMSO (4 mL). Cho huyền phù siêu âm trong bể siêu âm và tiếp theo, lọc. Tinh chế dịch lọc thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,98 - 3,11 (m, 1 H) 3,27 - 3,35 (obsc., m, 1 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 4,61 - 4,75 (m, 1 H) 4,88 - 4,95 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 2 Hz, 1 H) 6,72 - 6,79 (m, 1 H) 7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H)

MS ES⁺: 324

Ví dụ 233: *N*-[5-(4-cyano-3-fluoro-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit

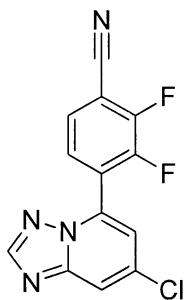


Huyền phù chứa 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-fluoro-3-methylbenzonitril hydroclorua (Ví dụ 228, 96 mg, 0,316 mmol) trong DCM (5 mL) và pyridin (0,5 mL, 6,18 mmol) được làm mát trong đá. Bổ sung nhỏ giọt axetyl clorua (0,034 mL, 0,474 mmol) vào. Để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 17 h. Hỗn hợp này được cô *trong chân không* tiếp theo, HCl 2N (6 mL) được bổ sung vào. Cặn được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng EtOAc. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch (dung dịch nước) natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô *trong chân không*. Cặn thu được được kết tinh lại từ một lượng tối thiểu EtOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,97 - 2,09 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 7,26 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 1 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,25 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 10,59 (s, 1 H)

MS: ES⁺: 310

Ví dụ 234: 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril



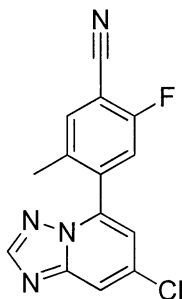
Bình phản ứng được sấy khô bằng lò được để nguội trong môi trường N₂, tiếp theo, nạp 4-bromo-2,3-diflobenzonitril (CAS: 126163-58-4, 0,488 g, 2,239 mmol) và xói nitơ. Bổ sung THF (1 mL) và dung dịch này được làm mát trong hỗn hợp nước đá/muối. Bổ sung từ từ isopropylmagie lithi clorua (THF dung dịch) (1,894 mL, 2,462 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -15°C trong 45 phút nữa. Kẽm clorua được bổ sung vào. Ống dùng trong lò vi sóng được sấy khô bằng lò được để nguội trong môi trường nitơ tiếp theo, nạp 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2, 379 mg, 2,015 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,065 g, 0,056 mmol) và làm sạch lại bằng nitơ. THF (5 mL) được bổ sung vào. Dung dịch này được chuyển bằng xiranh vào bình phản ứng thứ nhất, để lại một lượng nhỏ các chất không tan. Hỗn

hợp này được tiếp theo, đun nóng đến 50 °C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô *trong chân không*. Cặn thu được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước kali natri tartrat bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và sấy khô (MgSO₄) và cô *trong chân không*. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký nhanh (0-40% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,82 - 7,93 (m, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 1 H) 8,31 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H)

MS ES⁺: 291

Ví dụ 235: 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-5-metylbenzonitril

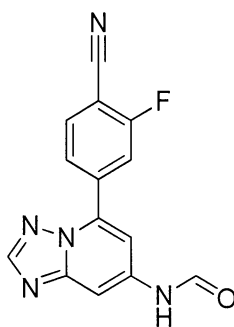


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với Ví dụ 234 (4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril) từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) và 4-bromo-2-flo-5-metylbenzonitril (CAS 916792-13-7).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 7,50 (d, J = 2 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,24 (d, J = 2 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

MS ES⁺: 287

Ví dụ 236: *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamit



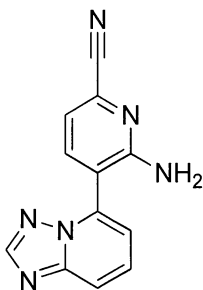
Bổ sung nhỏ giọt axit formic (0,161 mL, 4,19 mmol) vào axetic anhydrit (0,324 mL, 3,44 mmol) trong khi khuấy. Hỗn hợp này được đun nóng ở 60 °C trong ống bịt kín

trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát trong nước đá và bổ sung 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146, 0,100 g, 0,395 mmol) dưới dạng huyền phù trong THF (2 mL) vào hỗn hợp này trong khi khuấy. Ống phản ứng này được bịt kín và đun nóng ở 60 °C trong 18 h. Phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào (dung dịch nước) NaHCO₃ bão hòa và tiếp theo, lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) 7,95 - 8,25 (m, 4 H) 8,45 - 8,55 (m, 2 H) 10,6 - 10,9 (br. m, 1 H)

MS ES⁺: 282

Ví dụ 237: 6-amino-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril



Bước 1:

Bổ sung dung dịch chứa 5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 4, 0,150 g, 0,367 mmol) trong NMP (2 mL) vào ống bịt kín chứa đồng (I) iodua (0,004g, 0,019 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,022 g, 0,019 mmol) và 6-clo-3-iodopyridin-2-amin (CAS 800402-06-6, 0,096 g, 0,377 mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra 3-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-6-clopyridin-2-amin.

MS ES⁺: 246

Bước 2:

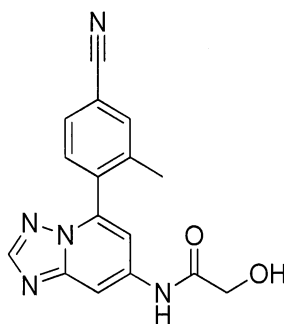
Dung dịch/huyền phù chứa 3-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-6-clopyridin-2-amin (0,044 g, 0,179 mmol), dixyano kẽm (0,021g, 0,179 mmol), kẽm (0,001g, 0,021 mmol),

dppf (0,008 g, 0,014 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,006mg, 7,16 μmol) trong DMA (4 mL) được bức xạ trong lò vi sóng ở 120 °C trong 30 phút tiếp theo, ở 150 °C trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua phôi liệu PTFE (độ xốp 0,2 μM) và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,53 (s, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,46 (s, 1 H)

MS ES^+ : 237

Ví dụ 238: *N*-[5-(4-cyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxyacetamid

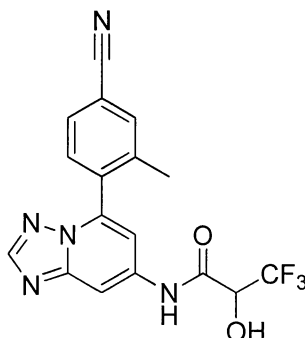


Bổ sung 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-methylbenzonitril (Ví dụ 209, 0,100 g, 0,401 mmol) và pyridin (0,130 mL, 1,605 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-2-oxoethyl axetat (CAS 13831-31-7, 0,086 ml, 0,802 mmol) trong NMP (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* (để loại bỏ pyridin dư) và nạp vào ống SCX-2 đã được cân bằng sơ bộ. Hỗn hợp này được rửa bằng MeOH và rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,13 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 3 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,32 - 8,44 (m, 2 H), 10,35 (s, 1 H)

MS ES^+ : 308

Ví dụ 239: *N*-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanamit

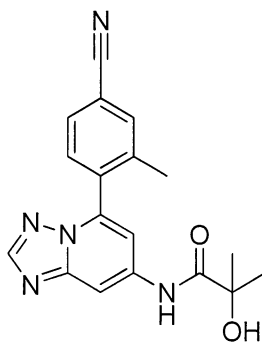


Bổ sung triphosgen (0,286 g, 0,963 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa axit 3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic (CAS 684-07-1, 0,116 g, 0,802 mmol) trong anhydrous THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung than hoạt tính (0,005 g, 0,401 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô và cặn được hấp thụ trong NMP (1,5 mL) và cho qua bộ lọc PTFE vào dung dịch chứa 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-metylbenzonitril (Ví dụ 209, 0,100 g, 0,401 mmol) được hòa tan trong NMP (0,5 mL) trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong lò vi sóng ở 70°C trong 60 phút. Bổ sung MeOH (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 (s, 3 H), 4,82 - 4,98 (m, 1 H), 7,58 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 2 H), 10,75 (s, 1 H)

MS ES⁺: 376

Ví dụ 240: *N*-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxy-2-metylpropanamit



Bước 1:

Bổ sung 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-methylbenzonitril (Ví dụ 209, 0,100 g, 0,401 mmol) và pyridin (0,130 mL, 1,605 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (CAS 40635-66-3, 0,115 ml, 0,802 mmol) trong NMP (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Bổ sung thêm 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (CAS 40635-66-3, 0,115 mL, 0,802 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột (0-100 % EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 1-((5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)amino)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat.

MS ES⁺: 378

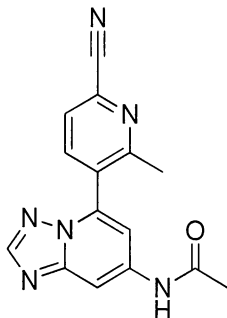
Bước 2:

Bổ sung lithi hydroxit (0,012 g, 0,488 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 1-((5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)amino)-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (0,092 g, 0,244 mmol) trong THF (1,5 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,25 h. Độ pH của phản ứng được điều chỉnh đến ~5 bằng dung dịch nước HCl (10%, ~2 mL) và cô *trong chân không*. Cặn được hấp thụ trong DMSO (2 mL), lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR: (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,46 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,94 (s, 1 H), 7,26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,34 (s, 1 H)

MS ES⁺: 336

Ví dụ 241: *N*-[5-(6-cyano-2-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit

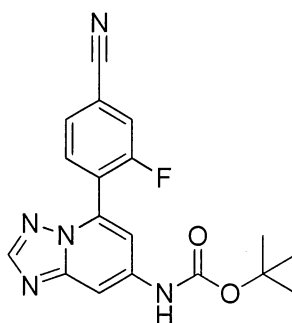


Trong ống bít kín 2 x 20 ml, hỗn hợp gồm 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril (Ví dụ 20, 2,38 g, 8,82 mmol), axetamit (CAS 30-35-5, 1,043 g, 17,65 mmol), Cs₂CO₃ (5,75 g, 17,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,323 g, 0,353 mmol) và dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,337 g, 0,706 mmol) trong dioxan (29 mL) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong bể cát ở 130° C trong 4 h. Pd₂(dba)₃ (0,300 g) và X-Phos (0,300 g) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được loại khí và đun nóng ở 130 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua celite và cho phân bố giữa 2:1 EtOAc / THF và nước. Tách các lớp, và chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc. Gôm các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (40-100% EtOAc trong xăng tiếp theo, 0-5% MeOH trong EtOAc trên silic oxit bazơ). Tinh chế cạn thu được bằng HPLC pha đảo rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 7,29 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,07 - 8,13 (m, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H)

MS ES⁺: 293

Ví dụ 242: *tert*-Butyl *N*-[5-(4-cyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbammat



Bước 1:

Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) và axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) để tạo ra 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril.

MS ES⁺: 273

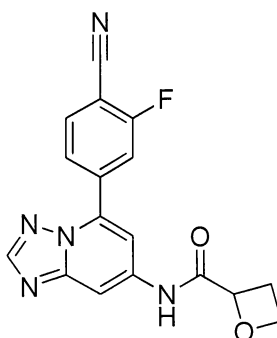
Bước 2:

Tiến hành điều chế như được mô tả đối với *tert*-butyl *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate (Hợp chất trung gian 11) từ 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,58 (s, 9 H), 7,08 (br. s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,84 - 7,97 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H)

MS ES⁺: 354

Ví dụ 243: *N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-2-carboxamit



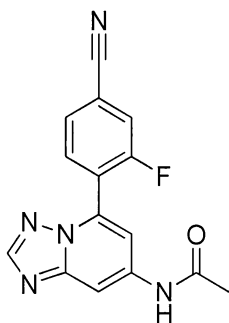
Dung dịch chứa 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-2-flobenzonitril (Ví dụ 146, 0,100 g, 0,395 mmol), TEA (0,110 mL, 0,790 mmol), HATU (0,180 g, 0,474

mmol) và axit oxetan-2-carboxylic (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) trong NMP (2 mL) được stirred ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Bổ sung thêm axit oxetan-2-carboxylic (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) và HATU (0,075 g, 0,197 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h nữa. Bổ sung thêm axit oxetan-3-carboxylic (CAS 864373-47-7, 0,048 g, 0,474 mmol) và HATU (0,075 g, 0,197 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng (dung dịch nước) NaHCO_3 bão hòa và chiết vào DCM. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,61 - 2,75 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 4,62 - 4,76 (m, 2 H), 5,13 - 5,25 (m, 1 H), 7,92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 8,15 - 8,27 (m, 2 H), 8,44 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H)

MS ES^+ : 338

Ví dụ 244: *N*-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit

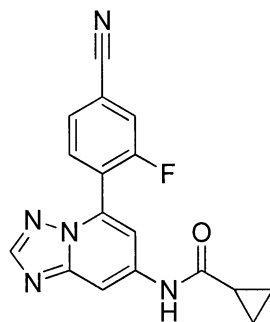


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với Ví dụ 242 từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2), axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) và axetamit (CAS 30-35-5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 2 H), 8,14 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 10,61 (br. s., 1 H)

MS ES^+ : 296

Ví dụ 245: *N*-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropancoaxamit

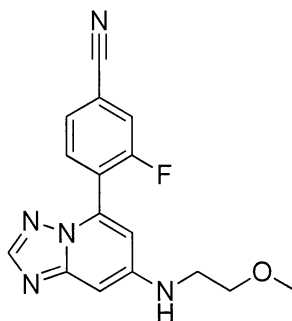


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với Ví dụ 242 từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2), axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) và xyclopropancarboxamit (CAS 6228-73-5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 4 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 7,45 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 1 H), 8,14 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H)

MS ES⁺: 322

Ví dụ 246: 3-flo-4-{7-[(2-metoxetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril



Bước 1:

Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril (Hợp chất trung gian 8) từ 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) và axit (4-xyano-2-flophenyl)boronic (CAS 1150114-77-4) để tạo ra 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril.

MS ES⁺: 273

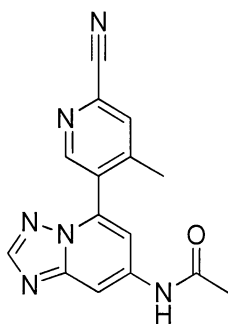
Bước 2:

Huyền phù chứa 4-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-flobenzonitril (0,15 g, 0,550 mmol), 2-metoxyetanamin (CAS 109-85-3, 0,096 ml, 1,100 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,020 g, 0,022 mmol), Cs₂CO₃ (0,358 g, 1,100 mmol), và dixyclohexyl(4'-etyl-2',6'-diisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,005 g, 0,011 mmol) trong dioxan (2 mL) được loại khí và nạp lại bằng N₂ hai lần. Hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước tiếp theo là nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ). Cạn được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,32 - 3,39 (m, 5 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 6,62 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,84 - 6,90 (m, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 2 H), 8,03 - 8,14 (m, 2 H)

MS ES+: 312

Ví dụ 247: N-[5-(6-xyano-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit



Bước 1:

Huyền phù chứa 5-bromo-4-metylpyridin-2-carbonitril (CAS 886364-86-9, 5,0 g, 25,4 mmol), PdCl₂(dppf) (0,928 g, 1,269 mmol), bis(pinacolato)dibor (9,02 g, 35,5 mmol) và kali axetat (4,98 g, 50,8 mmol) trong DMSO khô (34 mL) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 90 °C trong 6 h. Cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa EtOAc và nước muối và tách. Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân*

không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-30% EtOAc trong heptan trên SiO₂) để tạo ra 4-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril.

MS ES⁺: 245

Bước 2:

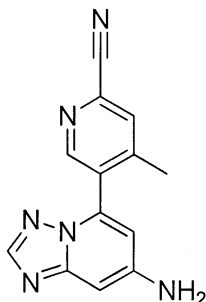
Hỗn hợp gồm 4-metyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril (0,575 g, 2,356 mmol), 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin (Hợp chất trung gian 2) (0,403 g, 2,141 mmol), natri cacbonat (0,295 g, 2,78 mmol) và PdCl₂(dppf) (0,078 g, 0,107 mmol) trong dioxan (6 mL) và nước (1,2 mL) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong môi trường nitơ trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*, pha loãng bằng NaHCO₃ dung dịch, chiết bằng DCM, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (50-80% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-4-metylpyridin-2-carbonitril.

MS ES⁺ : 270

Bước 3:

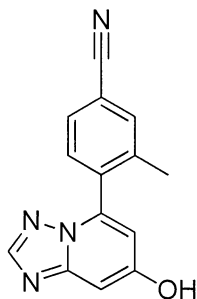
Trong ống bịt kín, hỗn hợp gồm 5-(7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-4-methylpicolinonitril (0,34 g, 1,261 mmol), dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,060 g, 0,126 mmol), Cs₂CO₃ (0,822 g, 2,52 mmol), axetamit (CAS 30-35-5, 0,149 g, 2,52 mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,058 g, 0,063 mmol) trong dioxan (4 mL) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong bể cát ở 130 °C trong 4 h. Bổ sung thêm Pd₂(dba)₃ (0,050 g), X-Phos (0,050 mg) và axetamit (CAS 30-35-5, 0,100 g, 1,69 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 130 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng DCM, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO nóng (9 mL) và kết tủa bằng nước. Dịch lọc được cô để loại bỏ nước và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 7,29 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H)

MS ES⁺: 293Ví dụ 248: 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-4-methylpyridin-2-carbonitril

Hỗn hợp gồm N-(5-(6-cyano-4-methylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)acetamid (Ví dụ 247) (0,050 g, 0,171 mmol), dung dịch HCl 2M (0,257 mL, 0,513 mmol) và ethanol (0,342 mL) được bức xạ ở 80 °C trong 80 phút. Phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng DCM, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 6,31 (s, 2 H) 6,62 (d, J=2 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H)

MS ES⁺: 251Ví dụ 249: 4-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril

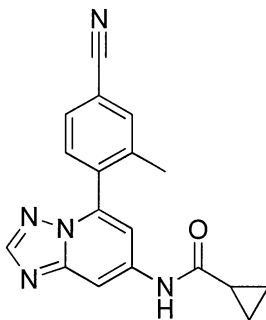
Bổ sung 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril (Hợp chất trung gian 24) (0,15 g, 0,558 mmol), di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,021 g, 0,045 mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,020 g, 0,022 mmol) vào dung dịch chứa KOH (0,034 g, 0,614 mmol) trong nước (0,500 ml) và 1,4-dioxan (0,5 ml). Ống này được làm sạch bằng nitơ, bịt kín và bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong DMSO (3 mL) và trung hòa (pH~6) bằng axit formic (0,25 mL). Dung dịch này được lọc và cô

trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,10 (s, 3 H), 6,76 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,06 (br. s, 1 H)

MS ES^+ : 251

Ví dụ 250: N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamid

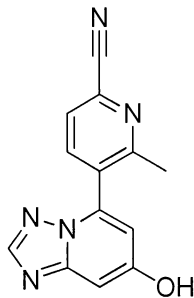


Dung dịch/huyền phù chứa 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril (Hợp chất trung gian 24) (0,2 g, 0,744 mmol), xyclopropanecarboxamid (CAS 6228-73-5, 0,317 g, 3,72 mmol), xeri cacbonat (0,485 g, 1,489 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,034 g, 0,037 mmol) và dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,035 g, 0,074 mmol) trong dioxan (4 mL) được loại khí bằng nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 110 °C trong 1 h. Phản ứng này được loại bỏ nguồn nhiệt và để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong DMSO (3 mL), lọc qua celite và bánh lọc được rửa bằng EtOH (10 mL). Dung dịch này được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,80 - 0,95 (m, 4 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 7,25 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H)

MS ES^+ : 318

Ví dụ 251: 5-{7-Hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril

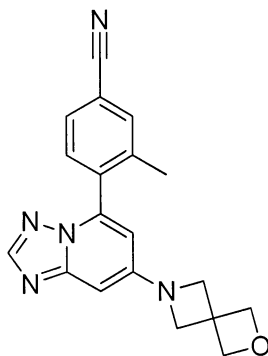


Hỗn hợp gồm 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-methylpyridin-2-carbonitril (Ví dụ 20) (0,097 g, 0,360 mmol), KOH (0,022 g, 0,396 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,013 g, 0,014 mmol) và di-*tert*-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,014 g, 0,029 mmol) trong dioxan (0,9 mL) và nước (0,3 mL) được loại khí (chu trình chân không/nitơ) và gia nhiệt trong ống bịt kín ở 130 °C trong 2 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 6,88 (d, J=2 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 11,22 (br. s., 1 H)

MS ES⁺: 252

Ví dụ 252: 3-methyl-4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril



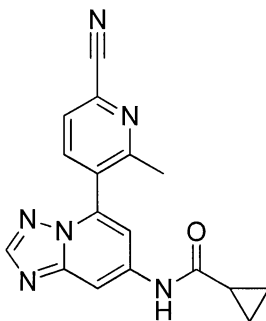
Ống phản ứng chứa 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-methylbenzonitril (Hợp chất trung gian 24) (0,150 g, 0,558 mmol), 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan hemioxalat (CAS 174-78-7, 0,121 g, 0,419 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,026 g, 0,028 mmol),

dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,027 g, 0,056 mmol) và xeri cacbonat (0,546 g, 1,675 mmol) trong dioxan (3 mL) được loại khí bằng nitơ for 5 phút và tiếp theo, gia nhiệt trong ống bịt kín ở 120 °C trong môi trường nitơ trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite và rửa bánh lọc bằng MeOH và DMSO. Dịch lọc được cô *trong chân không* để loại bỏ MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (bằng axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H), 4,19 (s, 4 H), 4,74 (s, 4 H), 6,51 (s, 2 H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

MS ES⁺: 332

Ví dụ 253: *N*-[5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit

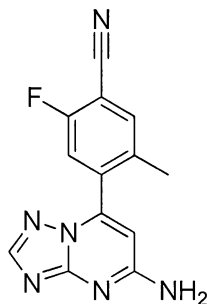


Huyền phù chứa 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril (Ví dụ 212) (0,22 g, 0,879 mmol) trong DCM (9 mL) được xử lý bằng xyclopropanecarbonyl clorua (CAS 4023-34-1, 0,160 ml, 1,758 mmol) và TEA (0,368 mL, 2,64 mmol) và stirred ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng EtOAc, rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat dung dịch, 0,2 M HCl và nước, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (40-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 4 H) 1,78 - 1,90 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 7,34 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=8 Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H)

MS ES⁺: 319

Ví dụ 254: 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-2-flu-5-metylbenzonitril



Bước 1:

Dung dịch chứa 4-bromo-2-flu-5-metylbenzonitril (CAS 916792-13-7) (0,500 g, 2,336 mmol) trong THF (1,3 ml) trong môi trường N₂ được làm lạnh xuống -15°C. Bổ sung isopropylmagie lithi clorua (1,3M trong THF) (1,874 mL, 2,437 mmol) theo kiểu nhỏ giọt để đảm bảo nhiệt độ được duy trì dưới -10°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở ~ -15 °C trong 30 phút. Bổ sung thêm isopropylmagie lithi clorua (1,3M trong THF) (0,170 mL, 1,168 mmol) theo kiểu nhỏ giọt để đảm bảo nhiệt độ không vượt quá -10 °C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -15 °C trong 30 phút nữa. Bổ sung dung dịch chứa 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (CAS 78706-26-0, 0,397 g, 2,102 mmol) trong THF (6,50 mL) trong 2 phút và để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch HCl 2M và cho phân bố giữa EtAOc và nước. Gom pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên SiO₂) để tạo ra 4-{5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-2-flu-5-metylbenzonitril.

MS ES⁺: 288

Bước 2:

Dung dịch chứa 4-{5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-2-flu-5-metylbenzonitril (0,130 g, 0,452 mmol), 4-metoxibenzylamin (CAS 2393-23-9, 0,118 ml, 0,904 mmol) và TEA (0,126 mL, 0,904 mmol) trong axetonitril (2 mL) được gia nhiệt đến 70 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 2-flu-

4-(5-{[(4-metoxyphenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-methylbenzonitril.

MS ES⁺: 389

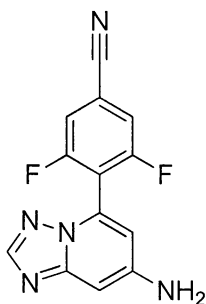
Bước 3:

Dung dịch chứa 2-flu-4-(5-{[(4-metoxyphenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-methylbenzonitril (0,160 g, 0,412 mmol) và TFA (0,317 mL, 4,12 mmol) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 45°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch bicarbonat bão hòa. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,78 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H)

MS ES⁺: 269

Ví dụ 255: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3,5-diflobenzonitril



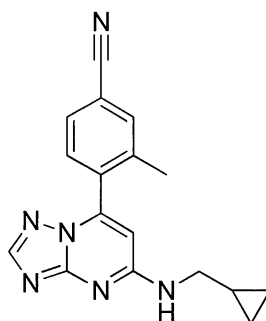
Ống bịt kín chứa *tert*-butyl (5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbammat (Hợp chất trung gian 25, 0,3 g, 0,573 mmol), đồng(I) iodua (0,005 g, 0,029 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,033 g, 0,029 mmol) và 4-bromo-3,5-diflobenzonitril (CAS 123688-59-5, 0,137 g, 0,631 mmol) được hòa tan trong NMP (4 mL) được bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 80 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng (dung dịch nước) dung dịch KF (10% trọng lượng, 2mL) trong khi khuấy trong 1 h. Hỗn hợp này được pha loãng trong EtOAc, lọc qua celite và rửa bằng nước

tiếp theo, nước muối. Cô pha hữu cơ *trong chân không* và hấp thụ trong hydro clorua [dung dịch 4,0M trong 1,4-dioxan] (4 mL, 16,00 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,35 (s, 2 H), 6,68 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,01 - 8,12 (m, 3 H)

MS ES $^+$: 272

Ví dụ 256: 4-{5-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidin-7-yl}-3-metylbenzonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidin (CAS 78706-26-0) (1 g, 5,29 mmol), axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic (CAS 313546-18-8, 0,852 g, 5,29 mmol), Na_2CO_3 (0,589 g, 5,56 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{Adduct}$ (0,432 g, 0,529 mmol) trong dioxan (30 mL) và nước (6 mL) được xối N_2 và đun nóng đến 50 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc và rửa bằng nước. Gom pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra 4-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidin-7-yl)-3-metylbenzonitril thô mà nó được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo.

MS ES $^+$: 270,2

Bước 2:

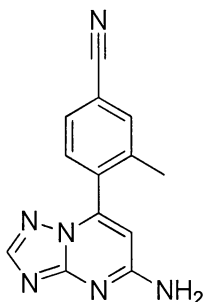
Dung dịch chứa 4-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidin-7-yl)-3-metylbenzonitril (0,7 g, 2,60 mmol), TEA (0,724 mL, 5,19 mmol) và xyclopropylmetanamin (CAS 2516-47-4, 0,450 ml, 5,19 mmol) trong axetonitril (9 mL) được gia nhiệt đến 70 °C trong 1 h.

Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ). Cạn thu được được nghiền với EtOAc, lọc và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ ppm 0,25 - 0,38 (m, 2 H), 0,47 - 0,65 (m, 2 H), 1,15 (br. s., 1 H), 2,23 (s, 3 H), 3,27 - 3,43 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 6,41 (br. s., 1 H), 7,57 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H)

MS ES^+ : 305

Ví dụ 257: 4-{5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-3-metylbenzonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa 5,7-diclo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (CAS 78706-26-0, 1 g, 5,29 mmol), axit (4-xyano-2-metylphenyl)boronic (CAS 313546-18-8, 0,852 g, 5,29 mmol), Na_2CO_3 (0,589 g, 5,56 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ Adduct (0,432 g, 0,529 mmol) trong dioxan (30 mL) và nước (6 mL) được xối N_2 và đun nóng đến 50°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được gom, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không* để tạo ra 4-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-3-metylbenzonitril thô mà nó được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo.

MS ES^+ : 270,2

Bước 2:

Dung dịch chứa 4-(5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-3-metylbenzonitril (0,7 g, 2,60 mmol), TEA (0,724 mL, 5,19 mmol) và xyclopropylmetanamin (CAS 2516-47-4, 0,450 mL, 5,19 mmol) trong axetonitril (9 mL) được gia nhiệt đến 70°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được được tinh chế bằng

sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ) để tạo ra 4-(5-{[(4-metoxyphenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-3-methylbenzonitril.

MS ES⁺: 371

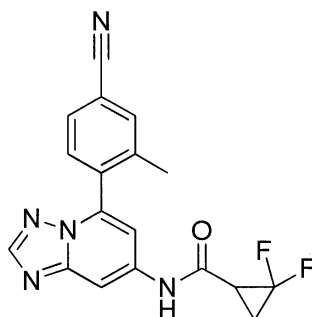
Bước 3:

Dung dịch chứa 4-(5-{[(4-metoxyphenyl)methyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-3-methylbenzonitril (0,8 g, 2,160 mmol) trong TFA (2mL, 26,0 mmol) được gia nhiệt đến 60 °C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không* và cạn thu được cho phân bố giữa EtOAc và sat bicarb dung dịch. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Cạn thu được nghiền với DCM, lọc và sấy khô. Tinh chế cạn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 2,27 (s, 3 H), 6,47 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H)

MS ES⁺: 251

Ví dụ 258: *N*-[5-(4-xyano-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxypropion-1-carboxamit



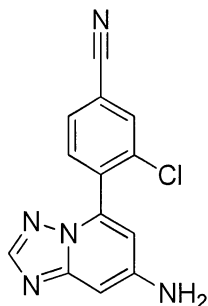
Dung dịch axit 2,2-difloxypropion-1-carboxylic (CAS 107873-03-0, 0,256 g, 2,100 mmol), 4-(7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-3-methylbenzonitril hydroclorua (muối hydroclorua of Ví dụ 209, 0,500 g, 1,750 mmol) và TEA (0,976 mL, 7,00 mmol) trong NMP (4 mL) được xử lý bằng *anhydrit của axit N-propylphosphonic, trime vòng* (50% trọng lượng trong EtOAc) (2,32 mL, 3,94 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, rửa bằng nước tiếp theo là nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân*

không. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ). Cạn thu được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,02 - 2,15 (m, 5 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 11,06 (s, 1 H)

MS ES⁺: 354

Ví dụ 259: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-clobenzonitril



Bước 1:

Huyền phù chứa *tert*-butyl {5-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl}carbamate (Hợp chất trung gian 25, 1g, 3,72 mmol), (2-clo-4-xyanophenyl)boronic axit (CAS 677743-50-9, 0,945 g, 5,21 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,215 g, 0,186 mmol) và bão hòa natri cacbonat (3,91 mL, 7,82 mmol) trong DME (12 mL) được xối N₂ và đun nóng đến 120 °C trong 1 h. Cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa EtOAc và nước. Gom pha hữu cơ, rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong xăng trên silic oxit bazơ). Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh pha đảo (0-100% axetonitril trong nước bằng NH₄OH 0,05% trên C18) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate.

MS ES⁺: 370

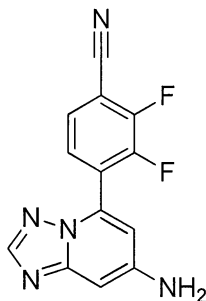
Bước 2:

Dung dịch chứa *tert*-butyl (5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbammat (432 mg, 1,168 mmol) và HCl (4M trong dioxan) (2,92 mL, 11,68 mmol) trong dioxan (4 mL) được gia nhiệt đến 50 °C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cặn thu được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch bicarbonat bão hòa. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,27 (s, 2 H), 6,55 - 6,67 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H), 8,29 (d, J = 1 Hz, 1 H)

MS ES⁺: 270

Ví dụ 260: 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril

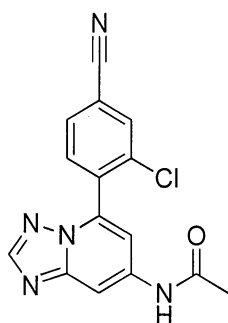


Tiến hành điều chế như được mô tả đối với 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3,5-diflobenzonitril (Ví dụ 255) từ *tert*-butyl (5-(tributylstanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)carbammat (Hợp chất trung gian 25) và 4-bromo-2,3-diflobenzonitril (CAS 126163-58-4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,34 (s, 2 H), 6,66 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H)

MS ES⁺: 272

Ví dụ 261: *N*-[5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit

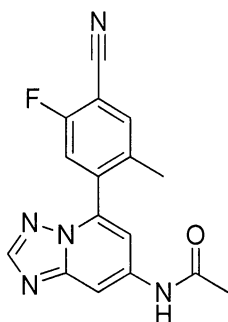


Dung dịch chứa 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-clobenzonitril (Ví dụ 259, 0,063 g, 0,234 mmol) và TEA (0,065 mL, 0,467 mmol) trong DMF (1 mL) được xử lý bằng AcCl (0,033 mL, 0,467 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung thêm TEA (0,065 mL, 0,467 mmol) và AcCl (0,033 mL, 0,467 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h nữa. Bổ sung thêm TEA (0,185 mL) và AcCl (0,100 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa ba lần bằng nước. Gom các pha hữu cơ, sấy khô (thiết bị tách pha) và cô trong chân không. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo, rửa giải bằng axetonitril / nước (với amoniac 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 7,30 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,31 - 8,39 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H)

MS ES^+ = 312

Ví dụ 262: *N*-[5-(4-cyano-5-fluoro-2-methylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit



4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-fluoro-5-methylbenzonitril (Ví dụ 220, 0,333 g, 1,246 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (5 mL) và pyridin (0,5 mL, 6,18

mmol) tiếp theo, làm lạnh bằng đá. Bổ sung AcCl (0,15 mL, 2,110 mmol) và bình phản ứng được siêu âm để đánh bật các chất ra khỏi thành bình phản ứng. Bình phản ứng này được đưa quay trở lại chậu đá và tiếp tục khuấy trong 1 h. Hỗn hợp này được lấy ra khỏi chậu đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc, nước và dung dịch bicarbonat bão hòa. Dung dịch này nước được chiết tiếp bằng một lượng EtOAc nữa. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, sấy khô (MgSO_4) và cô *trong chân không*. Tinh chế cạn thu được bằng sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM trên SiO_2). Cạn thu được được kết tinh lại từ EtOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,08 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 7,24 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H)

MS ES^+ : 310

3. Hiệu quả sinh học của các hợp chất theo sáng chế

Thử nghiệm enzym PHD1

Trị số IC_{50} của enzym PHD1 (gốc 1-407) được xác định bằng cách trộn để làm tăng lượng hợp chất theo sáng chế với lượng enzym cố định (nồng độ cuối cùng 20nM) và chất nền peptit (Asp-Leu-Asp-Leu-Glu-Ala-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Ala-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, nồng độ cuối cùng 1 μM) và 2-oxoglutarat (nồng độ cuối cùng 0,5 μM) trong dung dịch đệm thử nghiệm chứa 30mM axit 2-(*N*-morpholino)etansulfonic pH=6,0, 2mM natri ascorbat, 100 μM dithiothreitol, 2mg/ml albumin huyết thanh bò, 60 $\mu\text{g/ml}$ enzym catalaza và 1 μM sắt (II) sulphat (FeSO_4). Phản ứng này được tiến hành bằng cách ủ sơ bộ enzym PHD1 với sự có mặt của hợp chất theo sáng chế trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hoạt tính của enzym tự do được đo bằng cách bổ sung peptit, 2-oxoglutarat và natri ascorbat (xem trên đây về nồng độ cuối cùng). Thử nghiệm được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch axit tricloaxetic 30% (nồng độ cuối cùng 5%). Lượng sản phẩm giải phóng được đo bằng cách sử dụng thiết bị UPLC-MS (Agilent 1290 với khối phổ kế ABSciex 4000qTrap). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phương trình đẳng nhiệt cổ điển để xác định IC_{50} . Trị số IC_{50} của các hợp chất của các Ví dụ được thể hiện trong Bảng 1.

Kết quả

Bảng 1

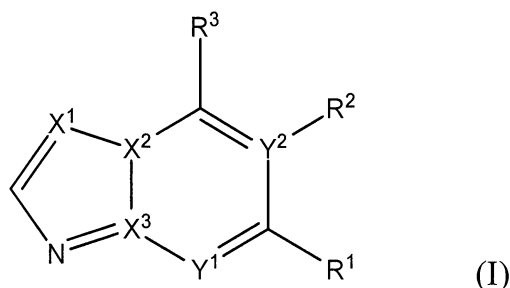
Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
1	677	2	54	3	34
4	39	5	10	6	34
7	50	8	74	9	307
10	3890	11	1874	12	452
13	829	14	272	15	171
16	3941	17	2156	18	460
19	665	20	1955	21	84
22	1283	23	67	24	99
25	56	26	197	27	1400
28	93	29	145	30	136
31	141	32	506	33	6109
34	223	35	58	36	67
37	280	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

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
94	238	95	61	96	32
97	115	98	427	99	435
100	13	101	9	102	34
103	25	104	37	105	25
106	10	107	5	108	9
109	77	110	166	111	247
112	20	113	8	114	33
115	13	116	29	117	5
118	54	119	49	120	52
121	8	122	70	123	151
124	49	125	208	126	53
127	47	128	215	129	299
130	139	131	168	132	480
133	2300	134	229	135	240
136	3223	137	145	138	170
139	77	140	151	141	115
142	72	143	437	144	145
145	66	146	27	147	461
148	126	149	252	150	12
151	47	152	42	153	28
154	490	155	130	156	129
157	57	158	91	159	147
160	248	161	123	162	117
163	88	164	131	165	650
166	630	167	225	168	218
169	49	170	3017	171	58
172	220	173	63	174	34
175	143	176	40	177	6900
178	4000	179	3300	180	79
181	325	182	5400	183	1500
184	870	185	3794	186	1400
187	1400	188	800	189	1300
190	1700	191	2900	192	1300

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
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				

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X^1 là N; X^2 là N; X^3 là C; Y^1 là CH;

R^1 là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, $-OR^4$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_mNHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_mNR^5R^6$, $-SO_2NR^5R^6$ hoặc heteroxyclyl có 4 đến 9 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylcacbonyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxycacbonyl, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$;

m bằng 0 hoặc 1;

p bằng 0 hoặc 1;

R^4 là hydro, C_1 - C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3 - C_6 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano và C_1 - C_6 alkyl), C_6 - C_{10} aryl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một C_1 - C_6 alkyl);

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, $NR^{11}R^{12}$, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, oxo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxycacbonyl, và phenyl), C_1 - C_6 alkylcacbonyl, C_3 - C_6 xycloalkyl,

C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, và C₁-C₆ alkylcarbonyl,

hoặc R⁵ và R⁶ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh không được thế, hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C₁-C₆ alkoxy;

mỗi R⁷ và R⁸ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc R⁷ và R⁸ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C₁-C₆ alkoxy;

mỗi R⁹ và R¹⁰ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc R⁹ và R¹⁰ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C₁-C₆ alkoxy;

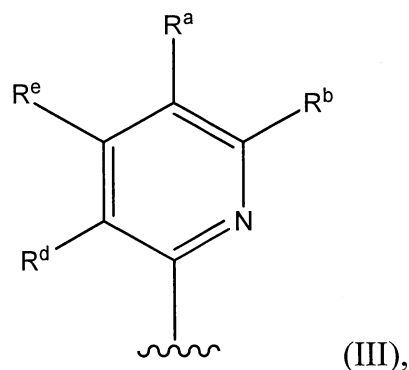
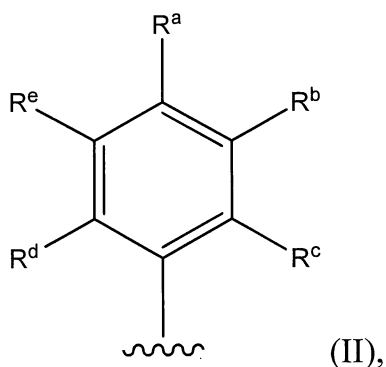
mỗi R¹¹ và R¹² độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl;

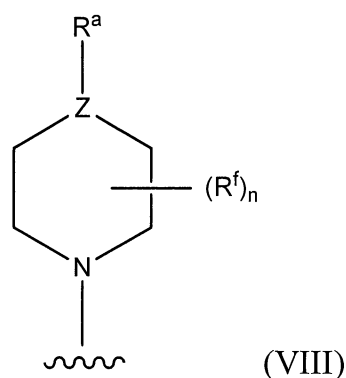
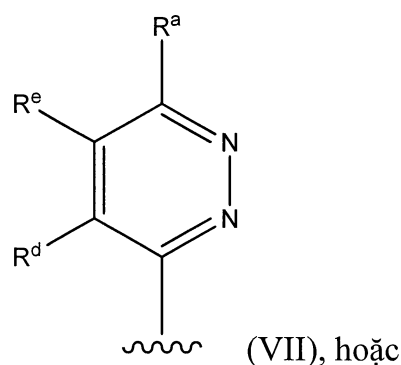
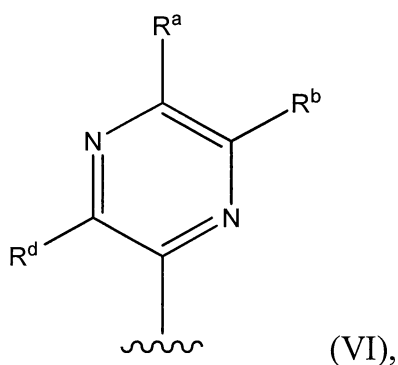
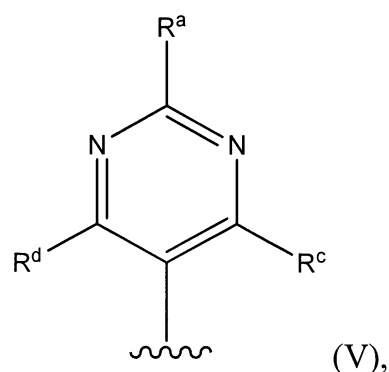
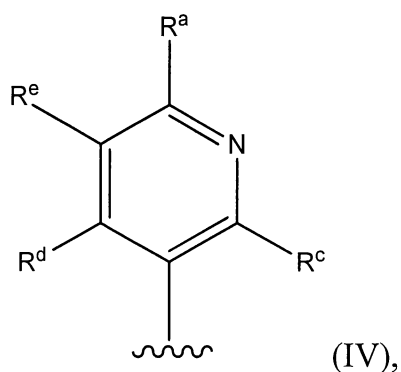
Y² là C hoặc N;

khi Y² là C, R² là nguyên tử hydro hoặc halogen, hoặc nhóm C₁-C₃ alkyl hoặc amino;

khi Y² là N, R² là vắng mặt;

R³ là nhóm có công thức (II) đến (VIII):





trong đó, trong các công thức (II) đến (VIII), n bằng 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 4, Z là CH hoặc N, R^a là halogen, xyano, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, mỗi gốc trong số các gốc R^b , R^c , R^d và R^e độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$, và mỗi R^f độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc $NR^{13}R^{14}$; và

mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc R^{13} và R^{14} có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo và C_1 - C_6 alkoxy;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là:

- (i) hydro,
- (ii) clo,
- (iii) metyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) metoxymetyl,
- (vi) hydroxymetyl,
- (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) $-NH SO_2R^4$,
- (xv) $-C(O)NR^5R^6$,
- (xvi) $-(CH_2)_mNR^5R^6$,
- (xvii) $-SO_2NR^5R^6$, hoặc
- (xviii) heterocycl có 4 đến 9 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại của nhân độc lập được chọn từ nitơ và oxy mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_2 alkylcarbonyl, C_1 - C_2 alkoxy, xyclopropyl, C_1 - C_4 alkoxycarbonyl, $-(CH_2)_pNR^7R^8$ và $C(O)NR^7R^8$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là $-(CH_2)_mNHC(O)R^4$ hoặc $-(CH_2)_mNR^5R^6$ và m bằng 0.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là hydro, C_1 - C_3 alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, triflometyl, C_1 - C_2 alkoxy, xyclopropyl, phenyl, NR^9R^{10} , oxetanyl, oxolanyl và oxanyl), C_3 - C_4 xycloalkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập

được chọn từ flo, xyano và C₁-C₂ alkyl), phenyl, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh (không được thế, hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁-C₆ alkyl).

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là:

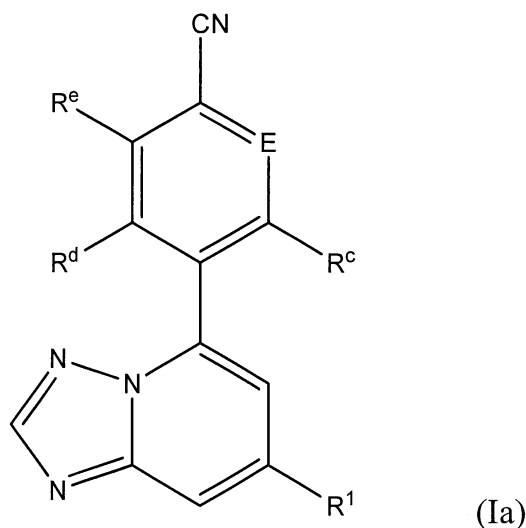
- (i) hydro,
- (ii) C₁ đến C₅ alkyl (không được thế, hoặc được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ flo, hydroxyl, metoxy, xyclopropyl, NR¹¹R¹², phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh và heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh, mỗi trong số các phần tử thế aryl, heteroaryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, oxo, metyl, metoxy, C₁-C₄ alkoxyacbonyl, và phenyl),
- (iii) metylacbonyl,
- (iv) xyclopropyl,
- (v) phenyl,
- (vi) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc
- (vii) heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh,
mỗi trong số các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl (nhóm (v), (vi) và (vii) nêu trên) tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ metyl, metoxy, và C₁-C₂ alkylacbonyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là nhóm có công thức (II) hoặc nhóm có công thức (IV).

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^a là xyano.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là nhóm có công thức (II) trong đó R^a là xyano, R^c là metyl, và mỗi gốc trong số các gốc R^b, R^d và R^e độc lập là hydro, flo hoặc metyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp này có công thức (Ia):



trong đó R^1 là $NHC(O)R^4$ hoặc NR^5R^6 ;

E là nguyên tử nitơ hoặc CR^b ;

mỗi R^b và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc flo;

mỗi R^c và R^d độc lập là nguyên tử hydro, flo hoặc clo hoặc nhóm methyl;

R^4 là nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; và

mỗi R^5 và R^6 là nguyên tử hydro.

10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

5-(2,4-diclophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

5-(4-clophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2,6-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

3-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

5-(4-clo-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

2-clo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-(triflometyl)benzonitril;

5-(4-clo-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

2-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-3-carbonitril;

5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5-yl}benzonitril;
 4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{6-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril;
 5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrazin-2-carbonitril;
 2,3-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 4-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 3,5-dimetyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridazin-3-carbonitril;
 6-metyl-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
 2-flo-5-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-clo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-metoxi-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 5-metyl-6-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-3-carbonitril;
 3-etyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-flo-5-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-amino-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 3-bromo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 1-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperidin-4-carbonitril;
 4-[7-(hydroxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 metyl 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylat;
 axit 5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxylic;
 4-{7-xyclopropyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-[7-(pyrolidin-1-cacbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-metoxietyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;
 4-{7-[(2*S*)-2-metylpyrolidin-1-cacbonyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-[7-(3-methylpyrrolidin-1-carbonyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(3-metoxypyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[2-(3-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[2-(4-clophenyl)etyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(3-metoxypyphenyl)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-(3-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-(4-clophenyl)-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(6-methylpyridazin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-methylpyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[(3-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-[(4-clophenyl)metyl]-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(3-metoxypyphenyl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-metyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

N-butyl-5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-imitazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

tert-butyl 3-({[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamido}-metyl)azetidin-1-carboxylat;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)ethyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(propan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(1-metylazetidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(2-hydroxyetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carboxamit;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(xyclopropylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(2-metoxetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-[7-(etylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(oxan-4-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxolan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(2,2-difloetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(3-metoxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-{7-[(oxolan-2-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-(benzylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-(7-{[(2-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-(7-{[(3-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-(7-{[(4-flophenyl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-[7-(xyclopropylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-[7-(benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
tert-butyl N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;
 N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
 N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropanecarboxamit;
 N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]benzamid;
tert-butyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamate;
 2-flo-4-{7-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-{7-[(3,3,3-triflopropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-(7-{[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 2-flo-4-(7-{[(3-phenyloxetan-3-yl)metyl]amino}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
 4-{7-[2-(dimetylamino)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;
 2-flo-4-{7-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-[7-(oxolan-2-ylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 2-flo-4-{7-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-4-[7-(oxolan-3-ylmetoxy)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 2-flo-4-[7-(2-oxopyrolidin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-*N*-metylxetamit;

2-flo-4-[7-(morpholin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

2-flo-4-[7-(3-metoxiazetid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-[7-(3-metoxiazetid-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

tert-butyl 4-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]piperazin-1-carboxylat;

tert-butyl 6-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-carboxylat;

metyl *N*-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flobenzonitril;

4-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropansulfonamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]bensensulfonamit;

3-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-phenylure;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-metoxypropanamit;

N-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-phenylaxetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-metoxyaxetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclobutancarboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxan-4-yl)axetamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-methylxyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(piperidin-1-yl)axetamit;

(2*S*)-*N*-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;

(2*R*)-*N*-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-2-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(dimethylamino)axetamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxolan-3-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-1-methylxyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxan-3-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-4-methylloxan-4-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-methylloxetan-3-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-3-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-xyclopropylaxetamit;

N-[5-(4-cyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-methoxy-2-methylpropanamit;

1-xyano-*N*-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3-floxyclobutan-1-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-(oxetan-3-yl)axetamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-carboxamit;

N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflopropanamit;

4-[7-(benzylsulfanyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-(xyclopropylmetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimetyl-amino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

5-(4-xyanophenyl)-*N*-[2-(dimetyl-amino)etyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-sulfonamit;

2-(azetidin-1-yl)-*N*-[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;

4-{7-amino-6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

5-(4-etynylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

4-(7-{[(propan-2-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2,2-trifloetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-yl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(oxetan-3-yl)metyl]amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{[(2,2-difloetyl)amino]metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-clophenyl)metyl]amino}metyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-(7-{{(xyclopropylmetyl)amino}metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-[7-({[(3-metoxiphyenyl)metyl]amino}metyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;

4-{7-[(3-metoxiazetidin-1-yl)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

4-(7-{{(oxolan-3-yl)amino}metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-(7-{{(oxolan-3-ylmetyl)amino}metyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;

4-{7-[(xyclopropylamino)metyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

xyclopropylmetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

2-metoxiyetyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

1-metylpiiperidin-4-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

3-(dimetylamino)propyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

2-(dimetylamino)etyl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

oxolan-3-yl N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]carbamat;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril;

4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-flobenzonitril;

4,6-dimetyl-5-{{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyrimidin-2-carbonitril};

5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;

5-(4-clo-3-metoxiphyenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin;

2-flo-4-{{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril};

4-{{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril};

3-flo-4-{{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril};

4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;

2-flo-4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-5-metylbenzonitril;
 4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}piperazin-1-carbonitril;
 3,5-diflo-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 2-flo-3-metyl-4-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-[7-(metoxymetyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
N-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}axetamit;
N-{[5-(4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]metyl}xyclopropancarboxamit;
 4-{6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-3-metylbenzonitril
 hydroclorua;
 5-{6-flo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;
 4-[7-(piperazin-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-[7-(4-axetyl)piperazin-1-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril;
 4-{7-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-
 metylbenzonitril;
N-[5-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril;
 4-{7-clo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2-flo-5-metylbenzonitril;
N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]formamit;
 6-amino-5-{[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}pyridin-2-carbonitril;
N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-
 hydroxyaxetamit;
N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-3,3,3-triflo-2-
 hydroxypropanamit;
N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2-hydroxy-2-
 metylpropanamit;
N-[5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
tert-Butyl *N*-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-
 yl]carbamit;

N-[5-(4-xyano-3-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]oxetan-2-carboxamit;
N-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
N-[5-(4-xyano-2-flophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-carboxamit;
 3-flo-4-{7-[(2-metoxetyl)amino]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}benzonitril;
N-[5-(6-xyano-4-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
 5-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-4-metylpyridin-2-carbonitril;
 4-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-metylbenzonitril;
N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-carboxamit;
 5-{7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-6-metylpyridin-2-carbonitril;
 3-metyl-4-(7-{2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl}-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)benzonitril;
N-[5-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]xyclopropan-carboxamit;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3,5-diflobenzonitril;
N-[5-(4-xyano-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]-2,2-difloxyclopropan-1-carboxamit;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-3-clobenzonitril;
 4-{7-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl}-2,3-diflobenzonitril;
N-[5-(2-clo-4-xyanophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit; hoặc
N-[5-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl]axetamit;
 hoặc muối được dụng của nó.

11. Được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, như được nêu trong điểm 1, kết hợp với tá được, chất pha loãng hoặc chất mang được dụng, và tùy ý một hoặc nhiều chất trị liệu khác.