

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392173 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.03

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ FGFR3

(31) 63/156,527

(32) 2021.03.04

(33) US

(86) PCT/US2022/018644

(87) WO 2022/187443 2022.09.09

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

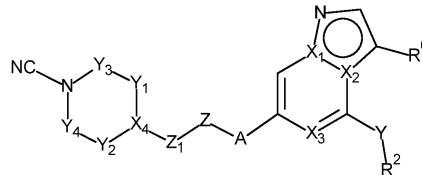
(72) Изобретатель:

Абрахам Адедойин Давид, Бьюм Деста
Доро, Кондроски Кевин Рональд,
Дилгер Эндрю Карл, Хазлитт Роберт
Алан, Керчер Тимоти Скотт, Меткалф
Эндрю Терранс, Уркалан Кавери
Балан, Уоллс Шейн Майкл (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы



для применения при лечении системного склероза, фиброза (например, фиброза легких), ахондроплазии, танатофорной дисплазии (например, типа I), тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.

A1

202392173

202392173

A1

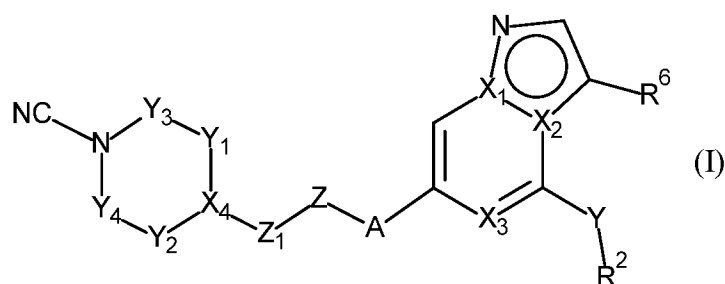
СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ FGFR3

Предпосылки создания изобретения

Фактор роста фибробластов (FGF) был признан важным медиатором многих физиологических процессов, таких как морфогенез во время развития, фиброз и ангиогенез. Семейство рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) состоит из пяти членов, четыре из которых (FGFR 1–4) представляют собой гликопротеины, состоящие из внеклеточных иммуноглобулин(Ig)-подобных доменов, гидрофобной трансмембранной области и цитоплазматической части, содержащей домен тирозинкиназы. Связывание FGF приводит к димеризации FGFR с последующим аутофосфорилированием рецептора и активацией последующих сигнальных путей. Активация рецепторов является достаточной для рекрутирования и активации специфических последующих сигнальных партнеров, которые участвуют в регулировании различных процессов, таких как рост клеток, метаболизм клеток и выживание клеток. Таким образом, сигнальный путь FGF/FGFR оказывает плейотропные воздействия на многие биологические процессы, критически важные для пролиферации опухолевых клеток, миграции, инвазии и ангиогенеза.

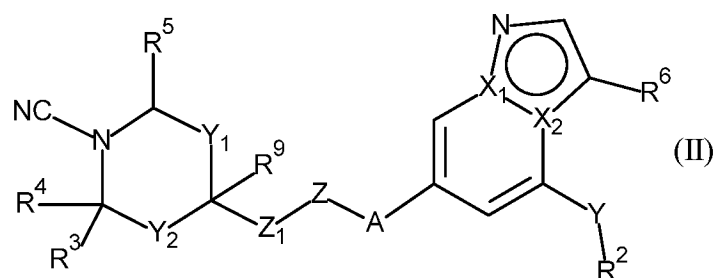
ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения формулы:



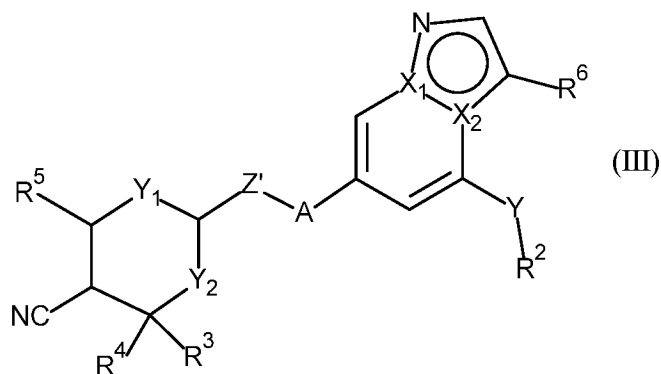
или их фармацевтически приемлемая соль, где A, X₁, X₂, X₃, X₄, Y, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z, Z₁, R² и R⁶ являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы:



или их фармацевтически приемлемая соль, где A, X₁, X₂, Y, Y₁, Y₂, Z, Z₁, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁹ являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы:



или их фармацевтически приемлемая соль, где A, X₁, X₂, Y, Y₁, Y₂, Z', R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II), (IIA) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.

В настоящем изобретении предложены способы применения соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли и их фармацевтических композиций для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или пролиферативных расстройств, таких как рак, в частности для лечения FGFR3-ассоциированного рака. Способы включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II), (IIA) или III или их фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

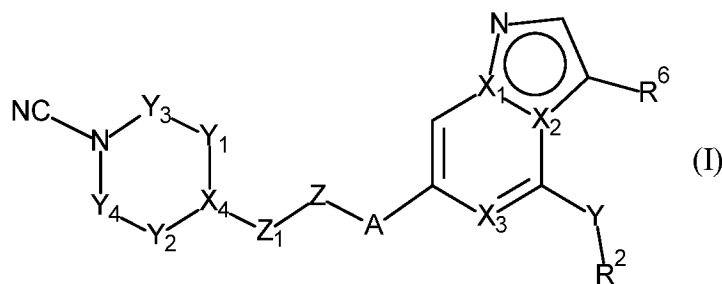
В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) и их фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Кроме того, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака, в частности для применения при лечении FGFR3-ассоциированного рака. Кроме того, предложено применение соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль в производстве лекарственного препарата для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака, в частности для применения при лечении FGFR3-ассоциированного рака.

Описание

В данном документе предложены соединения, которые, как считается, имеют клиническое применение для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака, в частности для применения при лечении FGFR3-ассоциированного рака.

Некоторые соединения, предложенные в данном документе, имеют превосходящую активность к FGFR3 по сравнению с определенными ранее известными ингибиторами FGFR. Некоторые соединения, предложенные в данном изобретении, имеют превосходящую селективность в отношении FGFR3 перед FGFR1 по сравнению с определенными ранее известными ингибиторами FGFR, снижая потенциальную токсичность, ограничивающую дозу, обусловленную ингибированием FGFR1 (например, гиперфосфатемия).

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, представляют собой соединения формулы (I):



где

A представляет собой пиразол, триазол, тиadiaзол или оксадиазол, замещенные R¹ и R^{1A};

R¹ представляет собой водород или C₁–C₃ алкил;

R^{1A} представляет собой водород, галоген, CN или C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и OCH₃;

X₁ и X₂ независимо выбраны из N и C, причем, когда один из X₁ или X₂ представляет собой N, другой представляет собой C;

X₃ представляет собой N или CH;

X₄ представляет собой N или C–R⁹;

Y представляет собой NH, O, S или связь;

Y_1 представляет собой связь, CHR^7 , CH_2-CHR^7 , CHR^7-CH_2 , CF_2 , CH_2-CF_2 или CF_2-CH_2 ;

Y_2 представляет собой связь, CHR^3 , CH_2-CHR^3 , CHR^3-CH_2 , CF_2 , CH_2-CF_2 или CF_2-CH_2 ;

Y_3 представляет собой CR^4R^5 или CF_2 ;

Y_4 представляет собой CR^3R^4 или CF_2 ;

Z представляет собой связь, CHR^{9A} , CR^4R^{4A} , $CR^4R^{4A}-CH_2$, $CH_2-CR^4R^{4A}$, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло(1.1.1)пентан, бицикло(2.1.1)гексан, азетидин, пирролидин или пиперидин;

Z_1 представляет собой связь, когда Z представляет собой связь, CR^4R^{4A} , $CR^4R^{4A}-CH_2$, $CH_2-CR^4R^{4A}$, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло(1.1.1)пентан, бицикло(2.1.1)гексан, азетидин, пирролидин или пиперидин, или Z_1 представляет собой CH_2 или CH_2-CH_2 , когда Z представляет собой CHR^{9A} ;

Z_2 представляет собой связь, $C(O)$, SO_2 или $-NR^4C(O)$;

Z_3 представляет собой связь, $C(O)$, SO_2 или $-NR^4C(O)$;

R^2 представляет собой C_1-C_5 алкил или R^8 , где C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , CN , оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ;

R^3 представляет собой водород, F , OH , OCH_3 , C_1-C_3 алкил, циклопропил, или один R^3 конденсирован с R^5 или R^7 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{4A} представляет собой водород, галоген, OH или C_1-C_3 алкил;

R^5 представляет собой водород, F , OH , OCH_3 , C_1-C_3 алкил, циклопропил либо конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_5 алкил, CN , 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, причем 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, метила, галогенметила, OH или OCH_3 , и при этом C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и OCH_3 ;

R^7 представляет собой водород, F , OH , OCH_3 , C_1-C_3 алкил или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^8 представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 4–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 4–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил;

R^9 представляет собой водород, C_1 – C_3 алкил или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или CH_2 – CH_2 ;

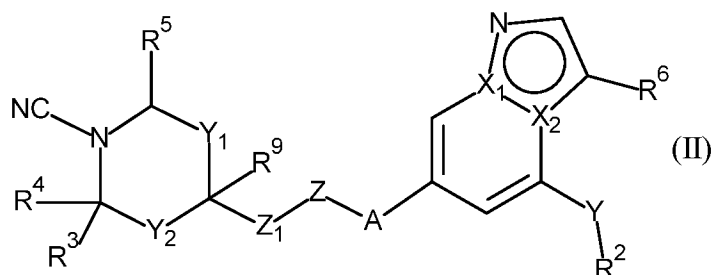
R^{10} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 4–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{11} представляет собой C_1 – C_4 алкил, NH_2 , NHC_1 – C_3 алкил, NHC_3 – C_5 циклоалкил или $N(C_1$ – C_3 алкил) $_2$, где C_1 – C_4 алкил, C_1 – C_3 алкил и C_3 – C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ;

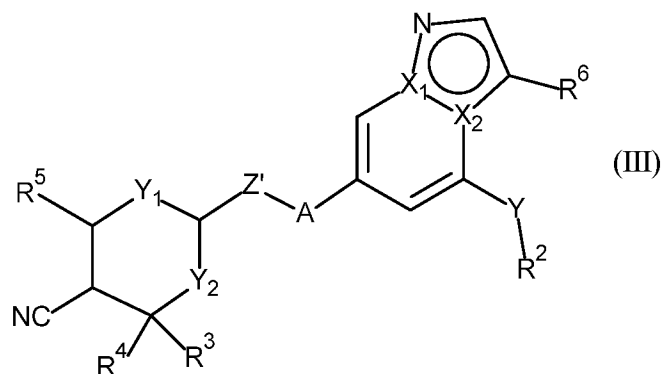
R^{12} представляет собой C_1 – C_4 алкил, C_3 – C_5 циклоалкил, NH_2 , NHC_1 – C_3 алкил, NHC_3 – C_5 циклоалкил или $N(C_1$ – C_3 алкил) $_2$, где C_1 – C_4 алкил, C_1 – C_3 алкил и C_3 – C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ; и

R^8 , R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , CN , $-OC_1$ – C_4 алкила, $-OC_3$ – C_5 циклоалкила и $-Z_3$ – R^{12} , где C_1 – C_4 алкил и C_3 – C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ;

или их фармацевтически приемлемая соль; и формулы:



или их фармацевтически приемлемая соль; и формулы:



или их фармацевтически приемлемая соль. В формуле (II)

X_1 и X_2 независимо выбраны из N и C, причем, когда один из X_1 или X_2 представляет собой N, другой представляет собой C;

Z представляет собой связь, CHR^{9A} , азетидин, пирролидин или пиперидин;

Z_1 представляет собой связь, когда Z представляет собой связь, азетидин, пирролидин или пиперидин, или Z_1 представляет собой CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$, когда Z представляет собой CHR^{9A} ; и

R^9 представляет собой водород или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$.

В формуле (III)

X_1 и X_2 независимо выбраны из N и C, причем, когда один из X_1 или X_2 представляет собой N, другой представляет собой C; и

Z' представляет собой связь, азетидин, пирролидин или пиперидин.

В формуле (II) и (III)

A представляет собой пиразол, триазол, тиadiaзол или оксадиазол, которые необязательно замещены R^1 ;

R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил;

Y представляет собой NH, O или связь;

Y_1 представляет собой связь, CHR^7 , $\text{CH}_2\text{--CHR}^7$ или $\text{CHR}^7\text{--CH}_2$;

Y_2 представляет собой связь, CH_2 , CF_2 , CHR^3 , $\text{CH}_2\text{--CHR}^3$ или $\text{CHR}^3\text{--CH}_2$;

R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкил или R^8 , где $\text{C}_1\text{--C}_5$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ;

R^3 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, или один R^3 конденсирован с R^5 или R^7 с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$;

R^4 представляет собой водород или $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил;

R^5 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$;

R^6 представляет собой водород, CH_3 , CN , Cl или F ;

R^7 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^8 представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A} ;

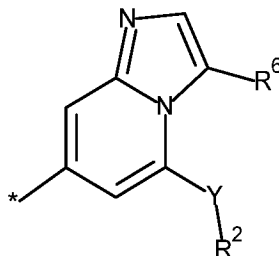
R^{8A} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил;

R^{10} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ; и

R^8 , R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN , метила, галогенметила, метокси, этила, этокси, метиламина, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N -диметиламина и $C(O)N,N$ -диметиламина.

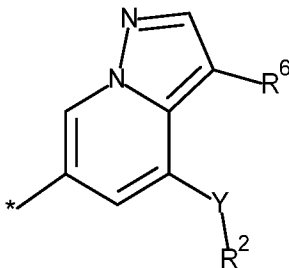
В соединениях формулы (I), (II) или (III) X_1 может представлять собой C , и X_2 может представлять собой N ; или X_1 может представлять собой N , и X_2 может представлять собой C .

В соединениях формулы (I), (II) или (III) X_1 может представлять собой C , и X_2 может представлять собой N , с образованием:



где * указывает точку присоединения к А в формуле (I), (II) или (III).

В соединениях формулы (I), (II) или (III) X_1 может представлять собой N , и X_2 может представлять собой C , с образованием:



где * указывает точку присоединения к А в формуле (I), (II) или (III).

Специальные соглашения о химической номенклатуре, используемые в данном документе, известны специалистам в области химии. Для некоторых терминов представлено конкретное определение для дополнительной ясности.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, в настоящем документе принято, что термин «C₁–C₅ алкил» относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим один, два, три, четыре или пять атомов углерода. Примеры C₁–C₅ алкила включают, без ограничений, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил и неопентил. Примеры C₁–C₄ алкила включают, без ограничений, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и 2-метил-2-пропил. Примеры C₁–C₃ алкила включают, без ограничений, метил, этил, 1-пропил или изопропил.

В настоящем документе принято, что термин «циклоалкил» означает насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, в настоящем документе принято, что термин «3–6-членный циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей три, четыре, пять или шесть атомов углерода. Примеры 3–6-членных циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В настоящем документе принято, что термин «гетероциклоалкил» означает насыщенную циклическую группу, содержащую указанное количество атомов, выбранных из C(O)₀₋₁, N, O и S(O)₀₋₂. Например, в настоящем документе термин «5–6-членный гетероциклоалкил» относится к насыщенной циклической кольцевой системе, содержащей пять или шесть атомов в кольце, один, два или три из которых выбраны из N, O и S(O)₀₋₂, остальные представляют собой C(O)₀₋₁. Примеры 4–6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничений, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, диоксанил, морфолинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил оксозолид-2-онил и изотиазолид-2-онил. Примеры 5–6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничений, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил оксозолид-2-онил и изотиазолид-2-онил.

В настоящем документе принято, что термин «арил» относится к ароматической циклической углеводородной группе, имеющей указанное количество атомов углерода.

Например, термин «5–6-членный арил» в контексте данного документа относится к ароматической циклической углеводородной группе, содержащей пять или шесть атомов углерода. Примеры 5–6-членных арилов включают циклопентадиенил и фенил.

В настоящем документе принято, что термин «гетероарил» относится к ароматической циклической группе, имеющей указанное количество атомов, выбранных из С, N, O и S. Например, термин «5–6-членный гетероарил» в контексте данного документа относится к ароматической циклической группе, имеющей пять или шесть атомов в кольце, один, два или три из которых выбраны из N, O и S, и остальные представляют собой С. Примеры 5–6-членных гетероариллов включают, без ограничений, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, фуранил, пирролил, тиофенил, имидазолил, пиазолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Примеры 6-членных гетероариллов включают, без ограничений, пиридинил, пиазинил, пиримидинил и пиридазинил.

В настоящем документе принято, что термин «галоген» относится к F (фтору), Cl (хлору), Br (бromу) и I (иоду).

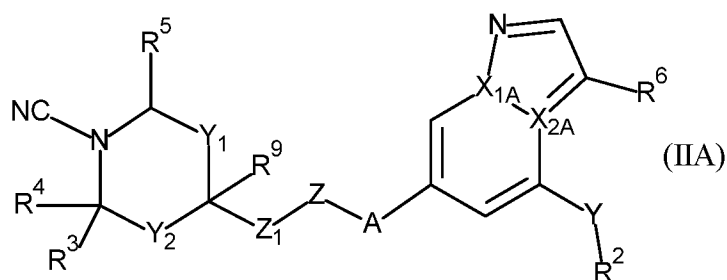
В настоящем документе принято, что термин «галогенметил» относится к $-\text{CH}_3$, в котором один или более атомов водорода заменены независимо выбранным галогеном.

В настоящем документе принято, что термин «оксо» относится к замене CH_2 на O с образованием $\text{C}(\text{O})$.

В настоящем документе принято, что термин « $\text{N}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_3 \text{ алкил})_2$ » позволяет независимо выбирать каждый $\text{C}_1\text{--}\text{C}_3$ алкильный заместитель, например N может быть замещен метилом и этилом.

В настоящем документе принято, что заместитель $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ соединен с R^2 через N.

Предложено также соединение формулы:



где

A представляет собой пиазол, триазол, тиадиазол или оксадиазол, которые обязательно замещены R^1 ;

R^1 представляет собой $\text{C}_1\text{--}\text{C}_3$ алкил;

X_{1A} и X_{2A} независимо выбраны из N и CH, причем, когда один из X_{1A} или X_{2A} представляет собой N, то другой представляет собой CH;

Y представляет собой NH, O или связь;

Y_1 представляет собой связь, CHR^7 , CH_2-CHR^7 или CHR^7-CH_2 ;

Y_2 представляет собой связь, CH_2 , CF_2 , CHR^3 , CH_2-CHR^3 или CHR^3-CH_2 ;

Z представляет собой связь, CHR^{9A} , азетидин, пирролидин или пиперидин;

Z_1 представляет собой связь, когда Z представляет собой связь, азетидин, пирролидин или пиперидин, или Z_1 представляет собой CH_2 или CH_2-CH_2 , когда Z представляет собой CHR^{9A} ;

R^2 представляет собой C_1-C_5 алкил или R^8 , где C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_3 алкил, или один R^3 конденсирован с R^5 или R^7 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^5 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^6 представляет собой водород, CH_3 , CN, Cl или F;

R^7 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^8 представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил;

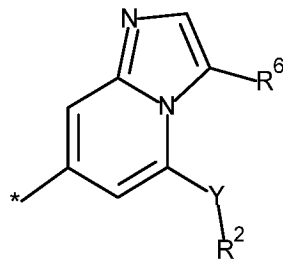
R^9 представляет собой водород или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^{10} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ; и

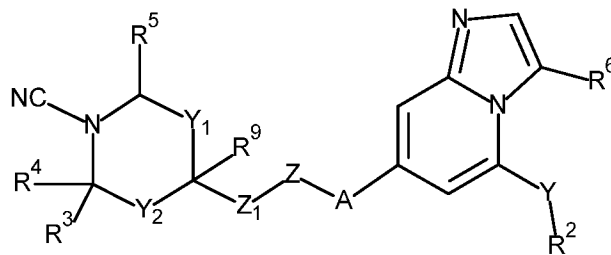
R^8 , R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, метила, галогенметила, метокси, этила, этокси, метиламина, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N-диметиламина и $C(O)N,N$ -диметиламина;

или его фармацевтически приемлемая соль.

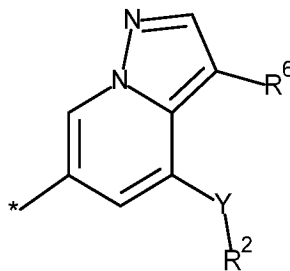
В соединении формулы (IIA) X_{1A} может представлять собой CH, и X_{2A} может представлять собой N, с образованием:



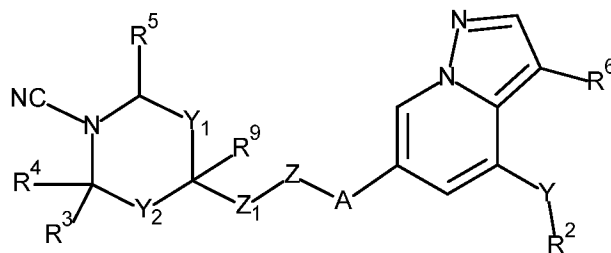
где * указывает точку присоединения к А в формуле (IIA) с образованием соединения формулы:



В соединении формулы (IIA) X_{1A} может представлять собой N, и X_{2A} может представлять собой CH, с образованием:



где * указывает точку присоединения к А в формуле (IIA) с образованием соединения формулы:



В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол, 1,2,4 триазол, 1,2,3 тиadiaзол, 1,2,4 тиadiaзол, 1,2,5 тиadiaзол, 1,3,4 тиadiaзол, 1,2,3 оксадиазол, 1,2,4 оксадиазол, 1,2,5 оксадиазол или 1,3,4 оксадиазол, замещенные R^1 и R^{1A} .

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенные R^1 и R^{1A} .

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенные R^1 и R^{1A} , где R^{1A} представляет собой водород, и R^1 представляет собой C_1-C_3 алкил.

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенные R^1 и R^{1A} , где R^{1A} представляет собой водород, и R^1 представляет собой CH_3 .

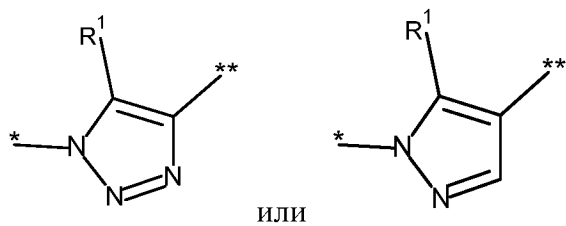
В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол, 1,2,4 триазол, 1,2,3 тиadiaзол, 1,2,4 тиadiaзол, 1,2,5 тиadiaзол, 1,3,4 тиadiaзол, 1,2,3 оксадиазол, 1,2,4 оксадиазол, 1,2,5 оксадиазол или 1,3,4 оксадиазол, необязательно замещенные R^1 .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, необязательно замещенные R^1 .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенные R^1 .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенные CH_3 .

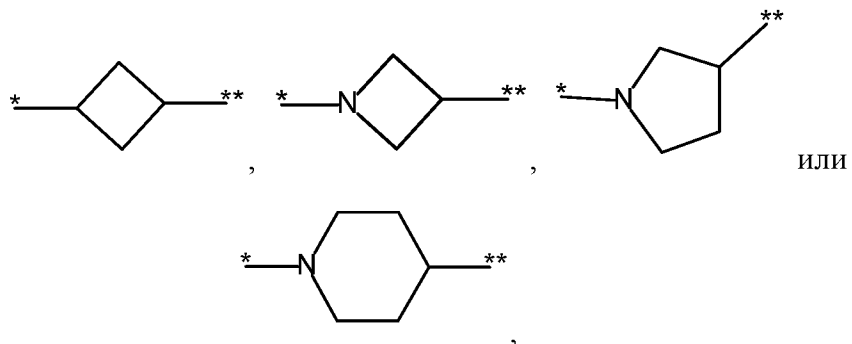
В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) А может представлять собой:



где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к А в формуле (I), (II), (IIA) или (III); и R^1 может представлять собой C_1-C_3 алкил.

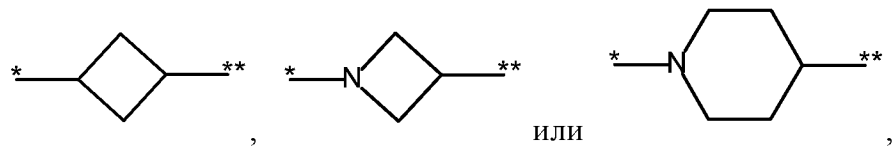
В соединениях формулы (I) Z может представлять собой CHR^{9A} , циклобутил, азетидин, пирролидин или пиперидин.

В соединениях формулы (I) Z может представлять собой связь,



где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (I).

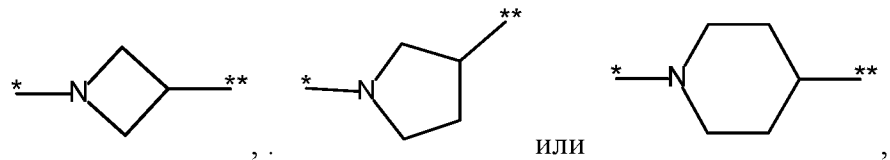
В соединениях формулы (I) Z может представлять собой связь,



где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (I).

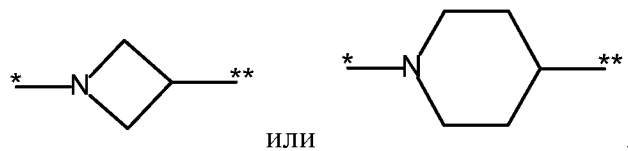
В соединениях формулы (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , азетидин, пирролидин или пиперидин.

В соединениях формулы (II) или (IIA) Z может представлять собой связь,



где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (II) или (IIA).

В соединениях формулы (II) или (IIA) Z может представлять собой:



где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (II) или (IIA).

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может быть выбран из CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} , с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой CH_2 , и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

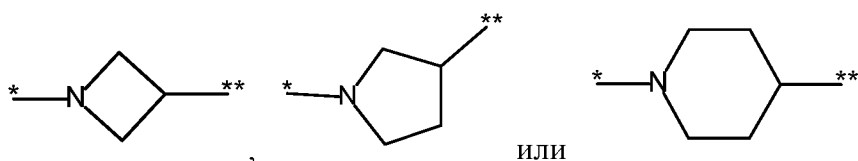
В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может быть выбран из CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 .

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может быть выбран из CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой CH_2 , и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 .

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

В соединениях формулы (III) Z' может представлять собой:



где ** указывает точку присоединения к A, и * указывает на другую точку присоединения по отношению к Z' в формуле (III).

В соединениях формулы (III) Z' может представлять собой:



где ** указывает точку присоединения к A, и * указывает на другую точку присоединения по отношению к Z' в формуле (III).

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z может представлять собой связь.

В соединениях формулы (III) Z' может представлять собой связь.

В соединениях формулы (I), (II) или (IIA) Z_1 может представлять собой связь.

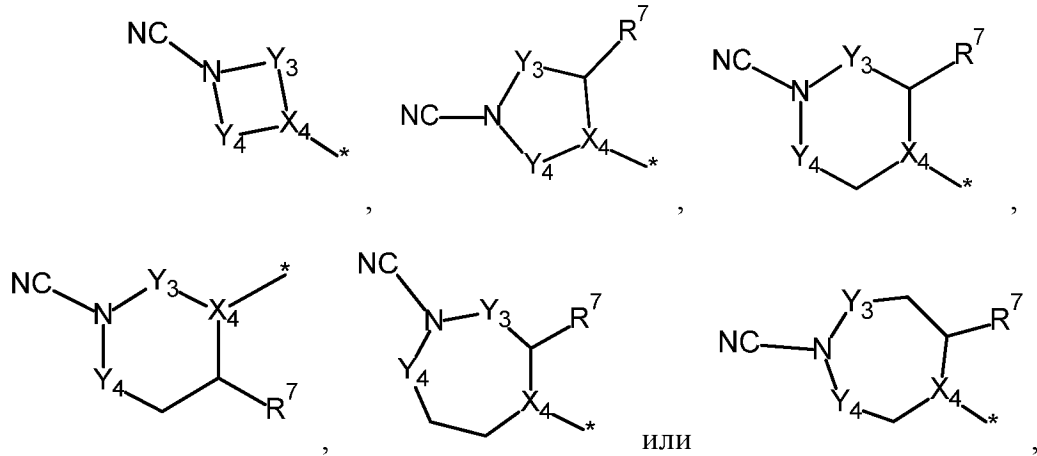
В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I) Y_1 может представлять собой связь, CHR^7 , $\text{CH}_2\text{-CHR}^7$ или $\text{CHR}^7\text{-CH}_2$, где R^7 выбран из водорода, F, OH и CH_3 ; и Y_2 может представлять собой связь, CHR^3 , $\text{CH}_2\text{-CHR}^3$ или $\text{CHR}^3\text{-CH}_2$, где R^3 выбран из водорода, F, OH и CH_3 .

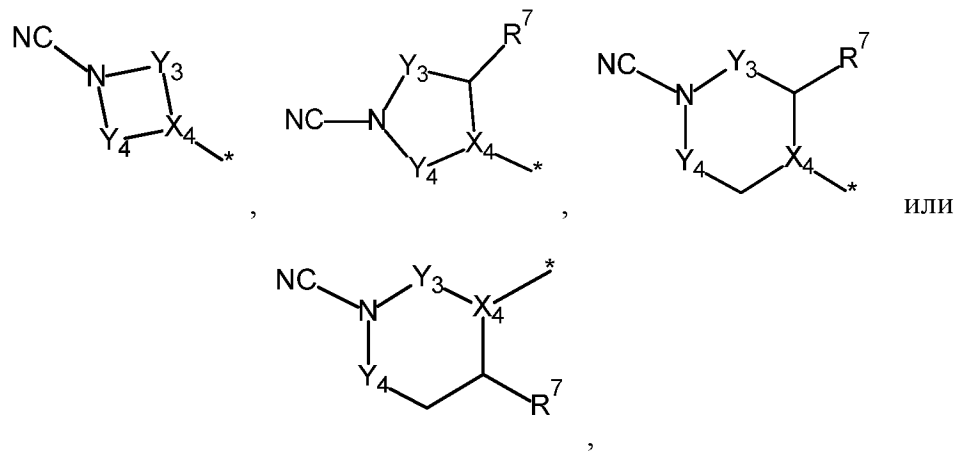
В соединениях формулы (I) Y_1 может представлять собой связь или CHR^7 , где R^7 представляет собой водород, F, OH или CH_3 ; и Y_2 может представлять собой связь или CHR^3 , где R^3 представляет собой водород, F, OH или CH_3 .

В соединениях формулы (I) Y_1 может представлять собой связь, CHR^7 , CH_2-CHR^7 или CHR^7-CH_2 , где R^7 представляет собой водород, F, OH или CH_3 ; и Y_2 может представлять собой связь, CHR^3 , CH_2-CHR^3 или CHR^3-CH_2 , где R^3 представляет собой водород, F, OH или CH_3 , с образованием:



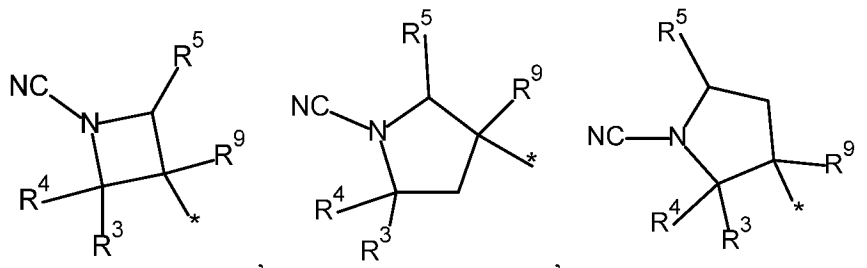
где * указывает точку присоединения к Z_1 в формуле (I).

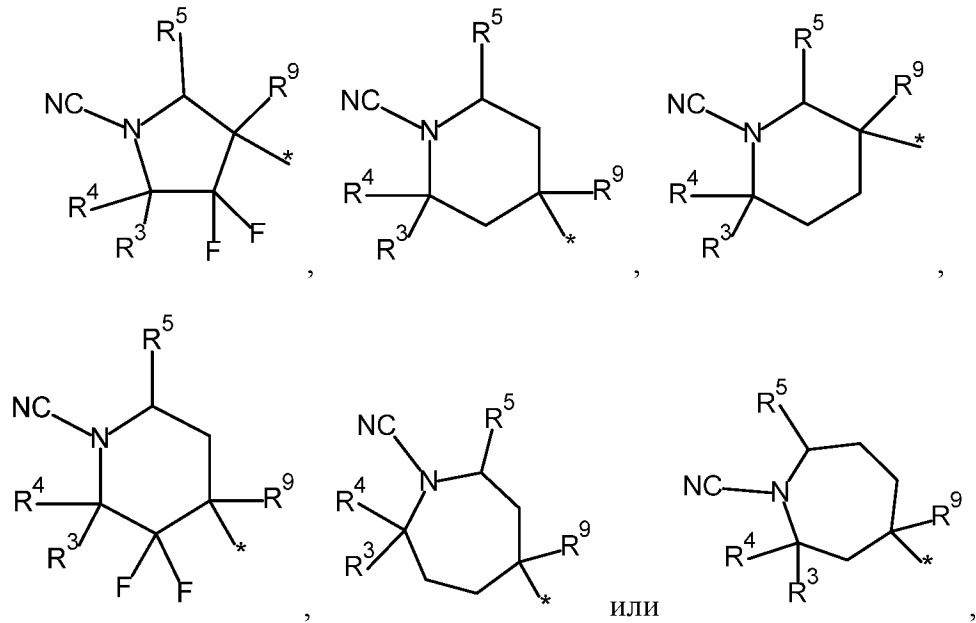
В соединениях формулы (I) Y_1 может представлять собой связь или CHR^7 , где R^7 представляет собой водород, F, OH или CH_3 ; и Y_2 может представлять собой связь или CHR^3 , где R^3 представляет собой водород, F, OH или CH_3 , с образованием:



где * указывает точку присоединения к Z_1 в формуле (I).

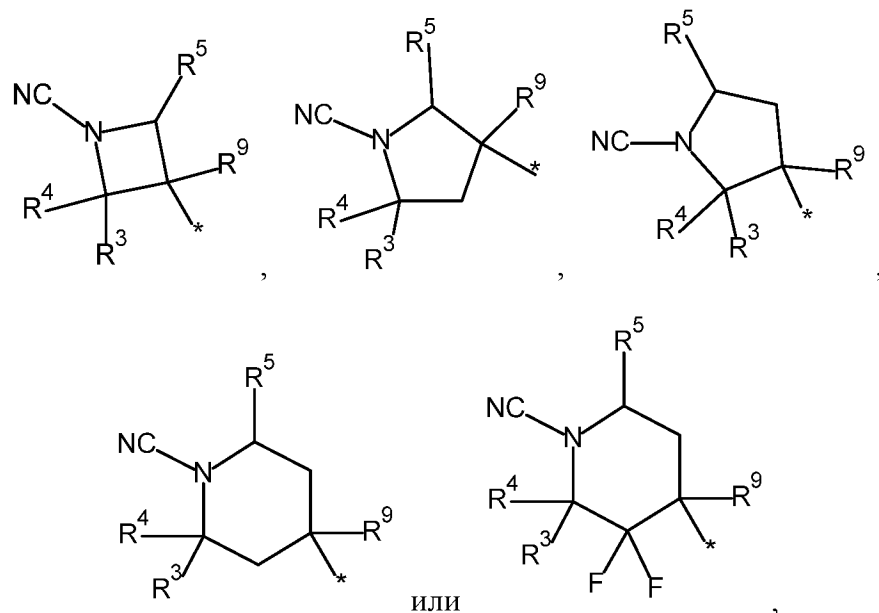
В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) Y_1 может представлять собой связь, CH_2 или CH_2-CH_2 ; и Y_2 может представлять собой связь, CH_2 , CF_2 или CH_2-CH_2 , с образованием:





где * указывает точку присоединения к Z_1 в формуле (II) или (IIA) или к Z' в формуле (III).

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) Y_1 может представлять собой связь, CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; и Y_2 может представлять собой связь, CH_2 или CF_2 , с образованием:



где * указывает точку присоединения к Z_1 в формуле (II) или (IIA) или к Z' в формуле (III).

В соединениях формулы (I) R^{1A} может представлять собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, при этом один или более заместителей независимо выбраны из галогена, OH и OCH_3 .

В соединениях формулы (I) R^{1A} может представлять собой водород или CH_3 .

В соединениях формулы (I) R^{1A} может представлять собой водород.

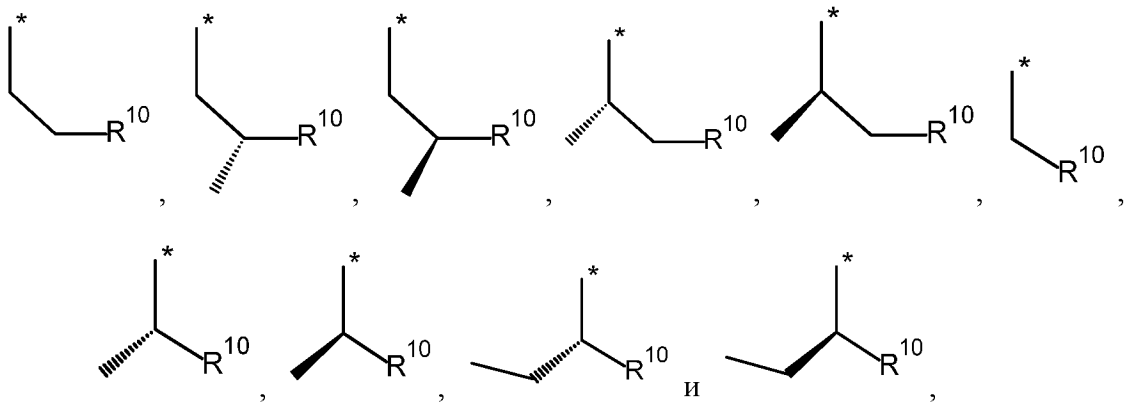
В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^1 может представлять собой метил, этил или пропил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^1 может представлять собой метил.

В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN.

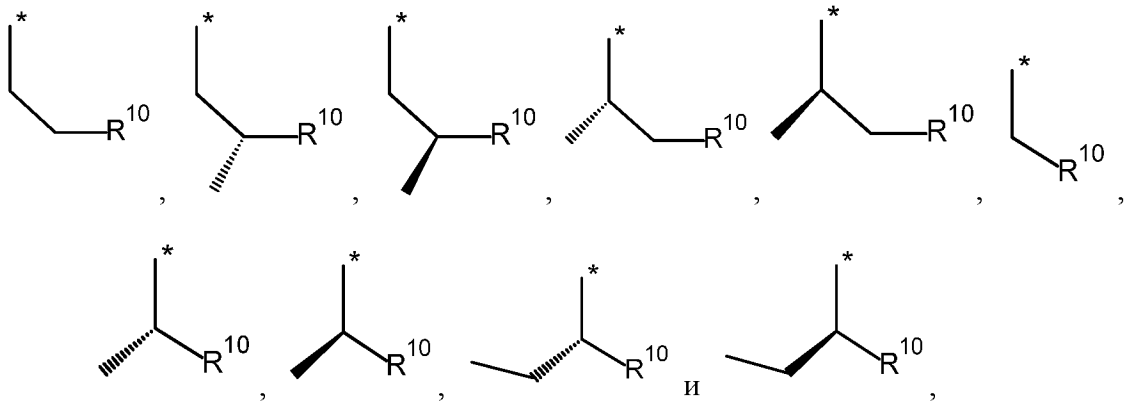
В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-OCH_3$, $-OC_3$ циклоалкила и R^{10} .

В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой:



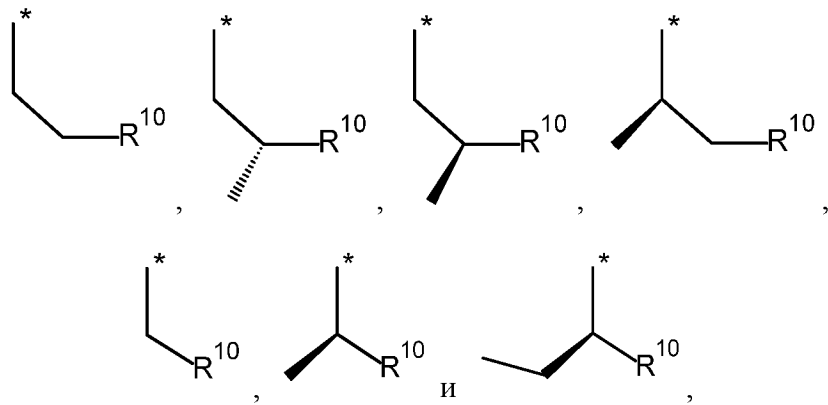
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой:



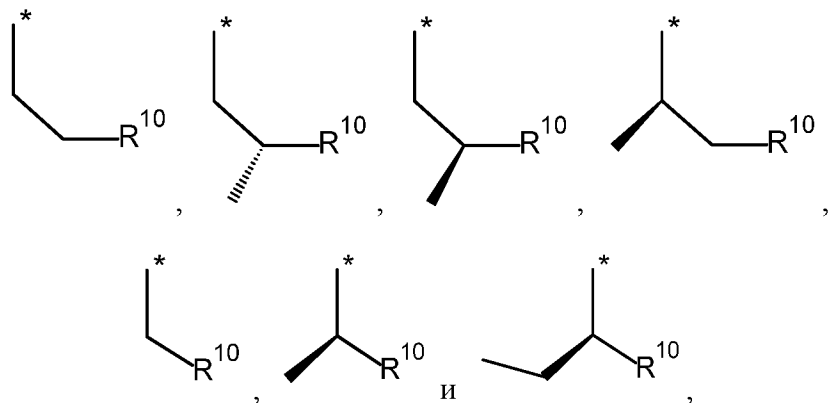
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой:



необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{OC}_3-\text{C}_5$ циклоалкила, $-\text{Z}_2-\text{R}^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) R^2 может представлять собой:



необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой C_1 – C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

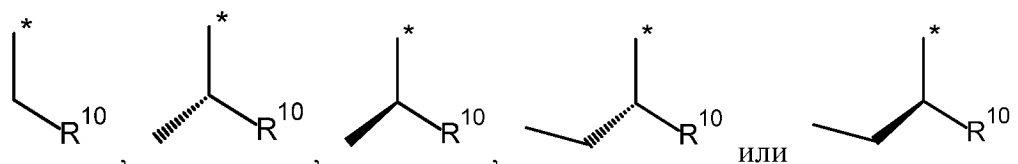
В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

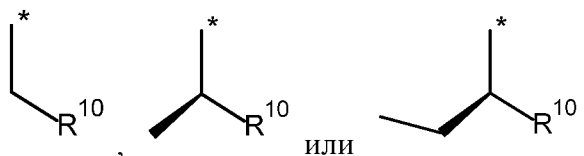
В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой C_1 – C_2 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой:



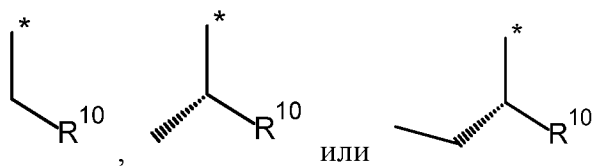
необязательно замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 и метокси, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой:



необязательно замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 и метокси, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^2 может представлять собой:

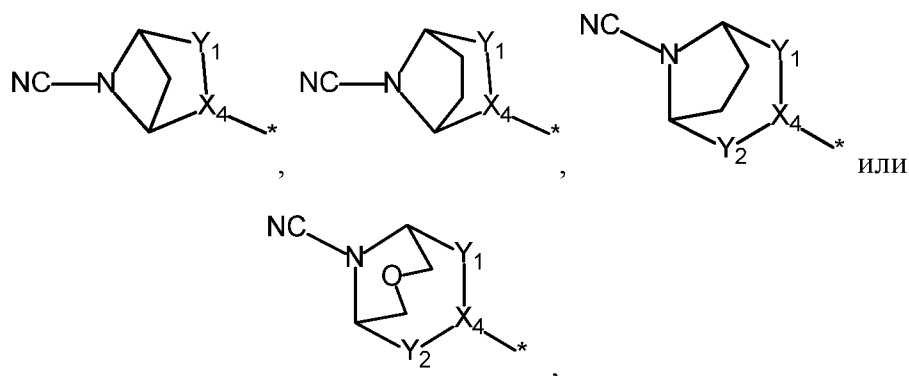


необязательно замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, CF₃ и метокси, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (I) Y₃ может представлять собой CR⁴R⁵ или CF₂, где R⁴ представляет собой водород или CH₃, и R⁵ представляет собой водород, F, OH или CH₃; и Y₄ представляет собой CR³R⁴ или CF₂, где R⁴ представляет собой водород или CH₃, и R³ представляет собой водород, F, OH или CH₃.

В соединениях формулы (I) Y₃ может представлять собой CR⁴R⁵, где R⁴ представляет собой водород, и R⁵ конденсирован с одним R³ с образованием CH₂, CH₂–CH₂ или CH₂OCH₂; и Y₄ представляет собой CR³R⁴, где R⁴ представляет собой водород, и R³ конденсирован с R⁵ с образованием CH₂, CH₂–CH₂ или CH₂OCH₂.

В соединениях формулы (I) Y₃ может представлять собой CR⁴R⁵, где R⁴ представляет собой водород, и R⁵ конденсирован с одним R³ с образованием CH₂, CH₂–CH₂ или CH₂OCH₂; и Y₄ представляет собой CR³R⁴, где R⁴ представляет собой водород, и R³ конденсирован с R⁵ с образованием CH₂, CH₂–CH₂ или CH₂OCH₂, с образованием:



где * указывает точку присоединения к Z₁ в формуле (I).

В соединениях формулы (I) X₄ может представлять собой N или C–R⁹, где R⁹ представляет собой водород или CH₃.

В соединениях формулы (I) X₄ может представлять собой C–R⁹, где R⁹ конденсирован с R^{9A} с образованием CH₂ или CH₂–CH₂; и Z₁ представляет собой CH₂ или CH₂–CH₂.

В соединениях формулы (I) X₄ может представлять собой N или CH.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R³ может представлять собой водород, C₁–C₃ алкил или конденсирован с R⁵ с образованием CH₂ или CH₂–CH₂.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^3 может представлять собой водород, C_1 – C_2 алкил или конденсирован с R^5 с образованием CH_2 или CH_2 – CH_2 .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^3 может представлять собой водород или метил.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^4 может представлять собой водород или C_1 – C_2 алкил.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^4 может представлять собой водород или метил.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^3 и R^4 могут представлять собой водород.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^5 может представлять собой водород.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^5 может быть конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 – CH_2 .

В соединениях формулы (I) R^6 может представлять собой CN, F, Cl, CH_3 , CF_3 или циклопропил.

В соединениях формулы (I) R^6 может представлять собой CN, F или Cl.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^6 может представлять собой CN или Cl.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^6 может представлять собой CN.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^7 может представлять собой водород.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^7 может конденсироваться с одним R^3 с образованием CH_2 .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой 5–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой 5–6-членный циклоалкил или 5–6-членный гетероциклоалкил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил или пиридинил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой фенил или 6-членный гетероарил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^9 может представлять собой водород.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил, оксазолид-2-онил, изотиазол-2-онил, фенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, фуранил, пирролил, тиофенил, имидазол-ил, пиазол-ил, триазол-ил, оксазол-ил, изоксазол-ил, тиазол-ил, изотиазол-ил, оксадиазол-ил или тиадиазол-ил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазол-ил, триазол-ил, оксазол-ил, изоксазол-ил, тиазол-ил, изотиазол-ил, оксадиазол-ил или тиадиазол-ил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазол-ил, изоксазол-ил, тиазол-ил, изотиазол-ил, оксадиазол-ил или тиадиазол-ил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, фенил, пиридинил, оксазол-ил, изоксазол-ил, тиазол-ил или изотиазол-ил, необязательно конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пиперазинил,

пирролидинил, пирролидин-2-онил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил, оксозолид-2-онил, изотиазолид-2-онил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, фуранил, пирролил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопропил, циклобутил, фенил, пиридинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил или изотиазолил.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой 5–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, фенил или 5–6-членный гетероарил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопентил, циклогексил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой циклопентил, циклогексил, фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} .

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой 5–6-членный гетероциклоалкил или 5–6-членный гетероарил.

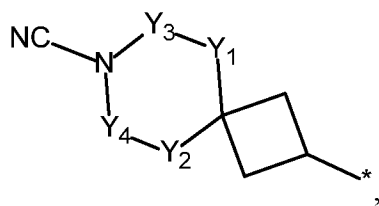
В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой пирролидинил, пирролидин-2-онил, диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил, оксозолид-2-онил, изотиазол-2-онил-фуранил, пирролил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил, оксозол-2-онил, изотиазол-2-онил, фуранил, пирролил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^{10} может представлять собой фенил или пиридинил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, оксазолидинил, изотиазолидинил, оксозол-2-онил или изотиазол-2-онил.

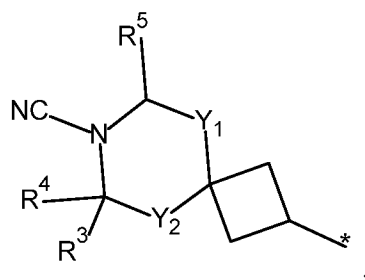
В соединениях формулы (I), (II) или (IIA), где каждый из Z и Z_1 представляет собой связь, вместе они образуют одинарную связь.

В соединениях формулы (I) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой CH_2 , X_4 может представлять собой $C-R^9$, и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 , с образованием:



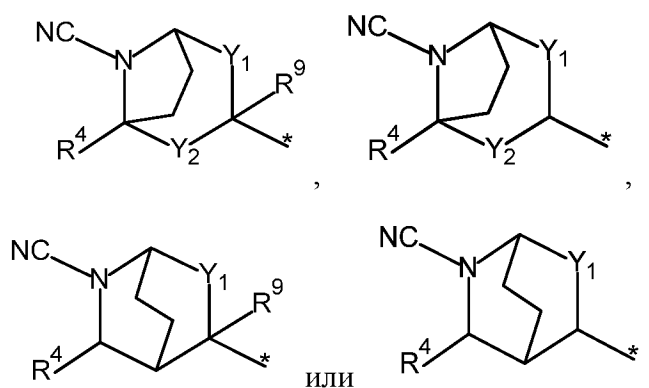
где * указывает точку присоединения к А.

В соединениях формулы (II) или (IIA) Z может представлять собой CHR^{9A} , Z_1 может представлять собой CH_2 , и R^9 может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 , с образованием:



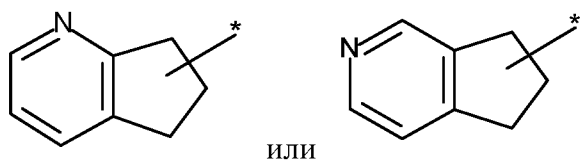
где * указывает точку присоединения к А.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^5 может быть конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2-CH_2 , например с образованием:



где * указывает точку присоединения к Z_1 в формуле (I) или к Z' в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) R^8 может представлять собой циклопентил, конденсированный с R^{8A} , где R^{8A} может представлять собой пиридинил, например с образованием:



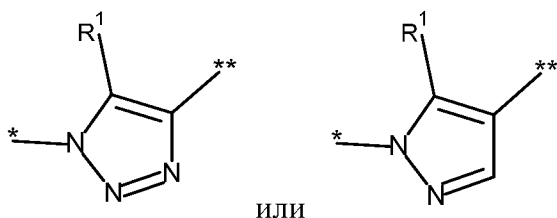
где * указывает точку присоединения к Y.

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} ; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} , где R^{1A} представляет собой водород, и R^1 представляет собой C_1-C_3 алкил; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 ; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) А может представлять собой:



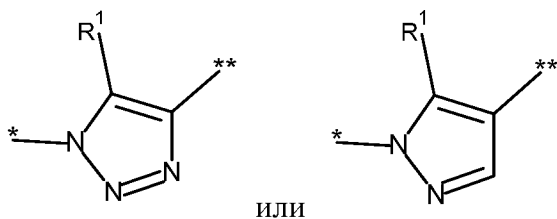
где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I), (II), (IIA) или (III); R¹ может представлять собой C₁–C₃ алкил; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}, где R^{1A} представляет собой водород, и R¹ представляет собой C₁–C₃ алкил; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) A может представлять собой:

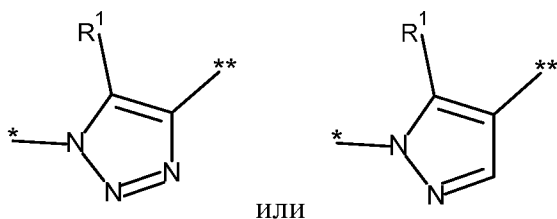


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I), (II), (IIA) или (III); R¹ может представлять собой C₁–C₃ алкил; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; и R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил.

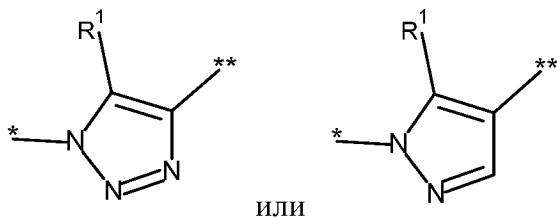
В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}, где R^{1A} представляет собой водород, и R¹ представляет собой C₁–C₃ алкил; и R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); и R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил.

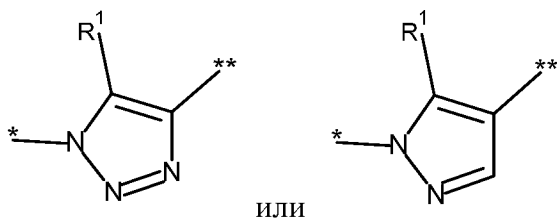
В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); и R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; и R⁶ может представлять собой CN или Cl.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) A может представлять собой:

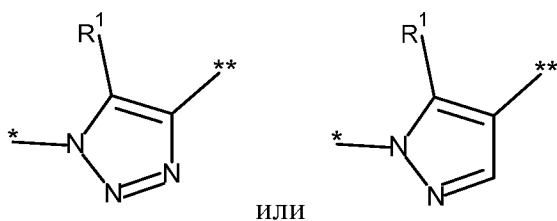


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I), (II), (IIA) или (III); R¹ может представлять собой C₁-C₃ алкил; и R⁶ может представлять собой CN или Cl.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; и Y может представлять собой NH или O.

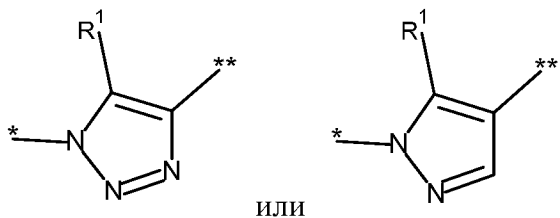
В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}, где R^{1A} представляет собой водород, и R¹ представляет собой C₁-C₃ алкил; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; и Y может представлять собой NH или O.

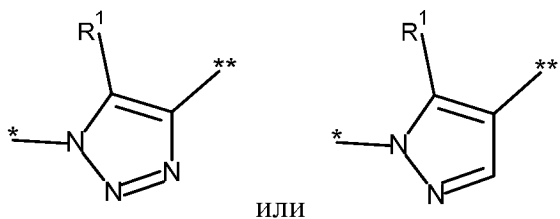
В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; R⁶ может представлять собой CN или Cl; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) A может представлять собой:

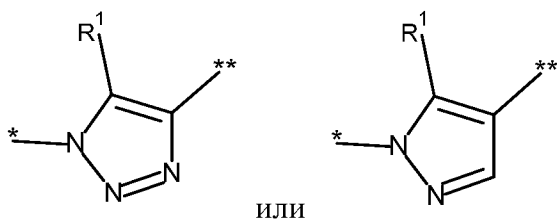


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I), (II), (IIA) или (III); R¹ может представлять собой C₁–C₃ алкил; R⁶ может представлять собой CN или Cl; и Y может представлять собой NH или O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; и Y может представлять собой O.

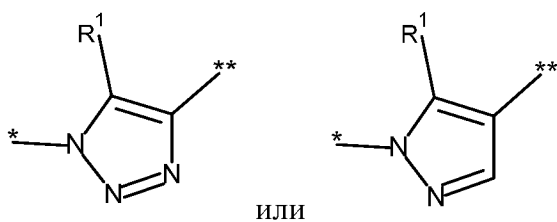
В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}, где R^{1A} представляет собой водород, и R¹ представляет собой C₁–C₃ алкил; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; и Y может представлять собой O.

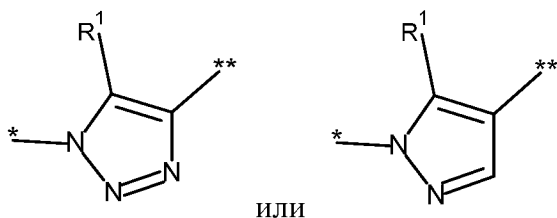
В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; R⁶ может представлять собой CN или Cl; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III) A может представлять собой:



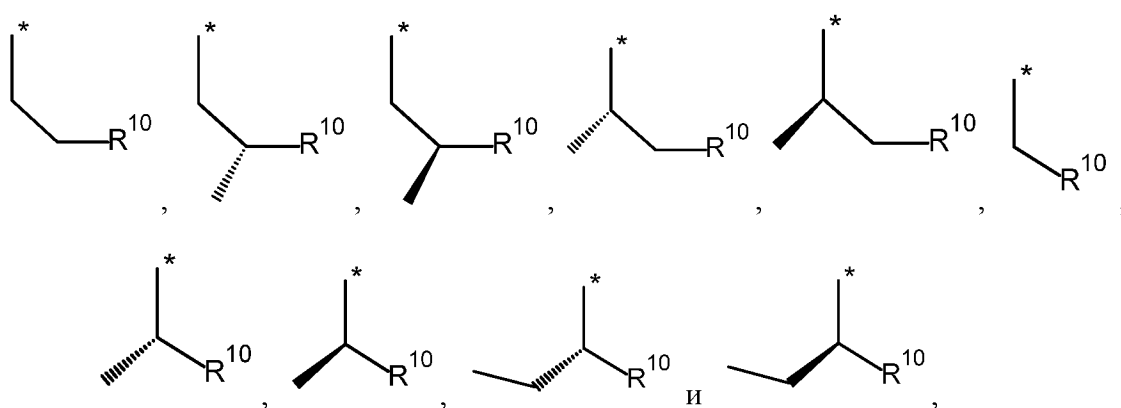
где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I), (II), (IIA) или (III); R¹ может представлять собой C₁–C₃ алкил; R⁶ может представлять собой CN или Cl; и Y может представлять собой O.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, –OC₁–C₄ алкила, –OC₃–C₅ циклоалкила, –Z₂–R¹¹ и R¹⁰, где C₁–C₄ алкил и C₃–C₅ циклоалкил необязательно замещены

одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN.

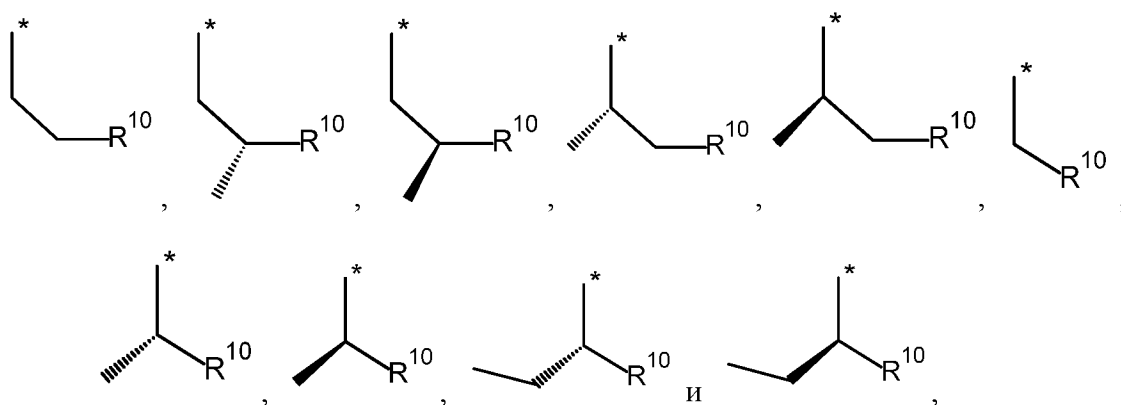
В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой C₁–C₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, –OCH₃, –OC₃ циклоалкила и R¹⁰.

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:



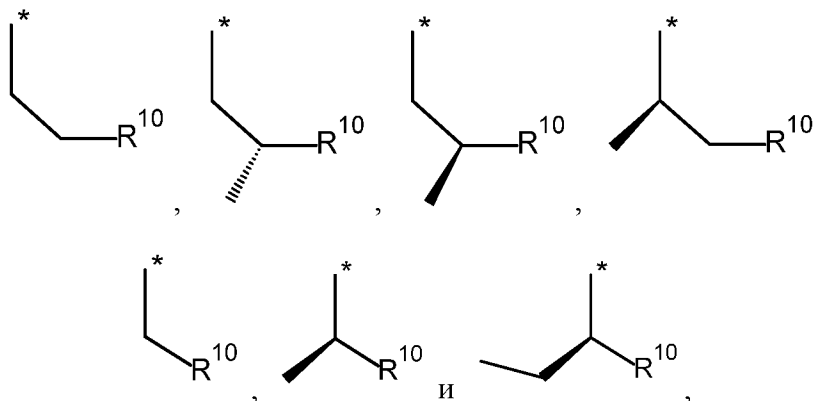
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, –OC₁–C₄ алкила, –OC₃–C₅ циклоалкила, –Z₂–R¹¹ и R¹⁰, где C₁–C₄ алкил и C₃–C₅ циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:



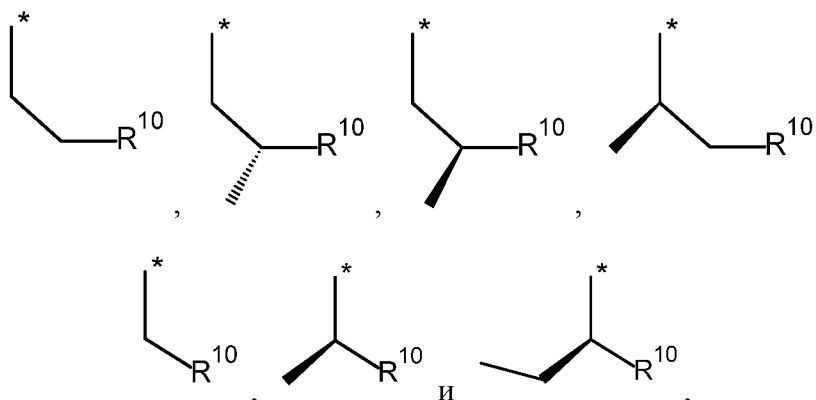
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} ; R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:



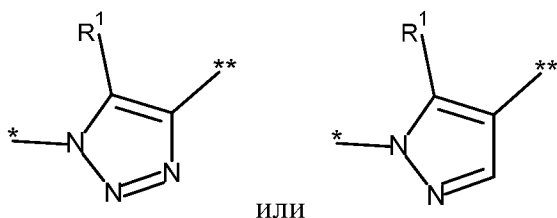
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкила, $-\text{OC}_3\text{-C}_5$ циклоалкила, $-\text{Z}_2\text{-R}^{11}$ и R^{10} , где $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил и $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} ; R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:



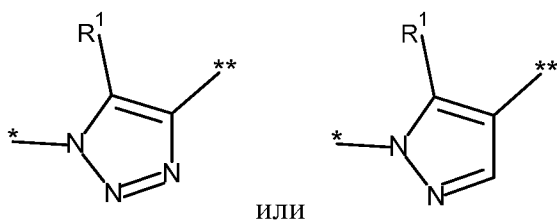
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой



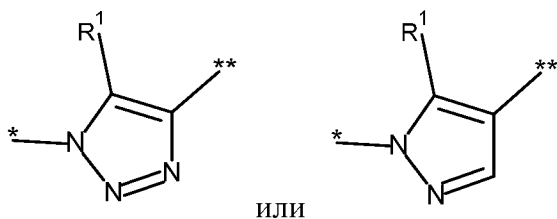
где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R^6 может представлять собой CN, F, Cl, CH_3 , CF_3 или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1$ – C_4 алкила, $-\text{OC}_3$ – C_5 циклоалкила, $-\text{Z}_2$ – R^{11} и R^{10} , где C_1 – C_4 алкил и C_3 – C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

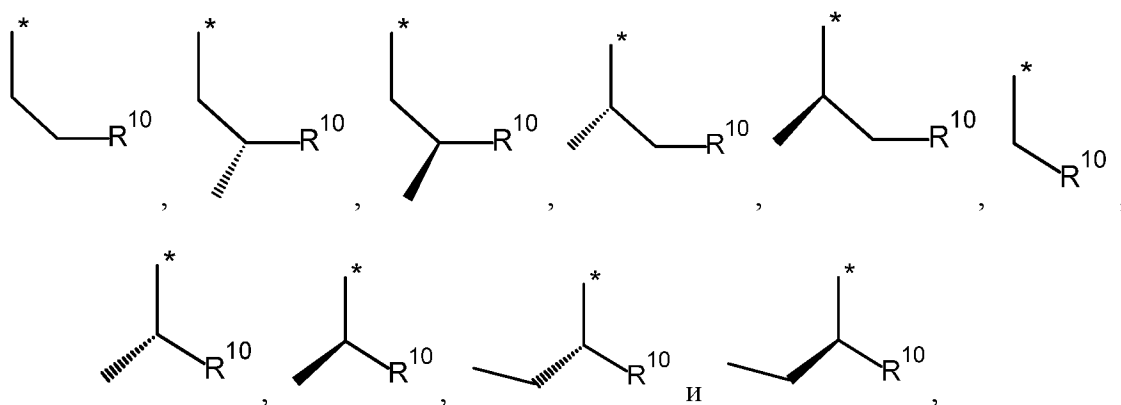


где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R^6 может представлять собой CN, F, Cl, CH_3 , CF_3 или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой C_1 – C_4 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} .

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

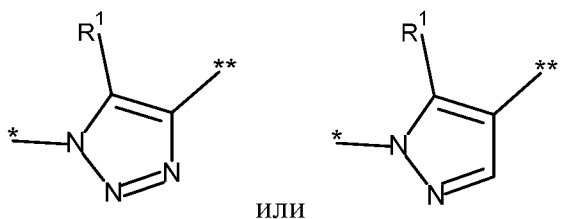


где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:

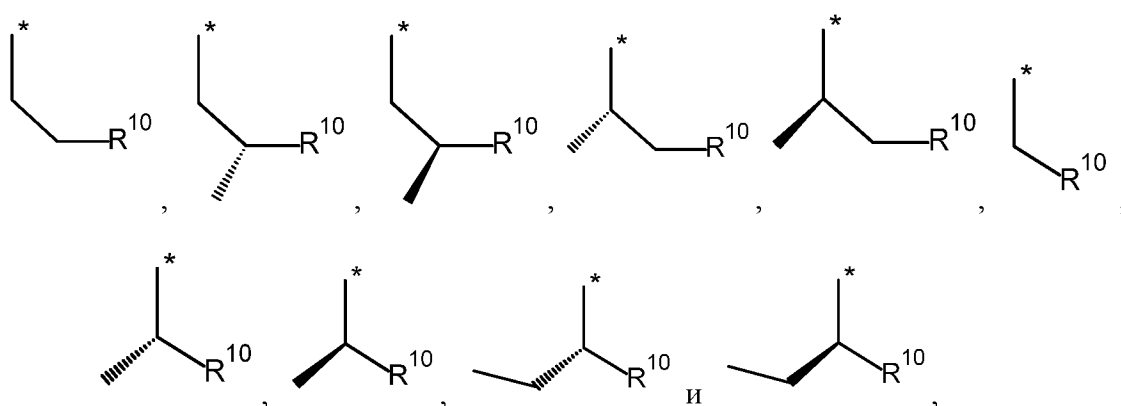


необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где $*$ указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

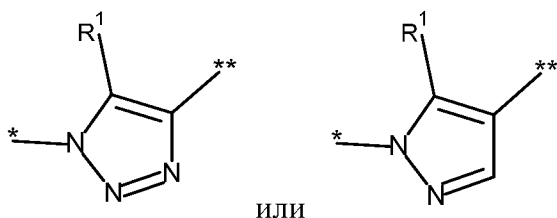


где $*$ указывает точку присоединения к Z или Z', и $**$ указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:

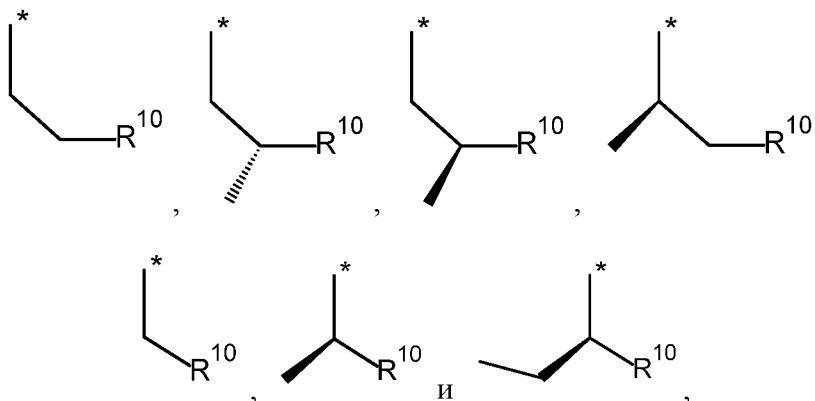


необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-OCH_3$, $-OC_3$ циклоалкила и R^{10} , где $*$ указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

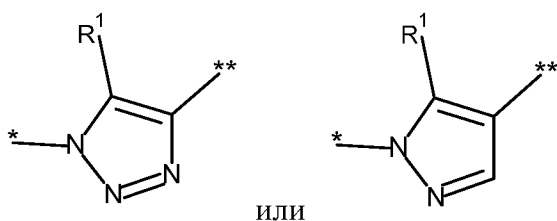


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:

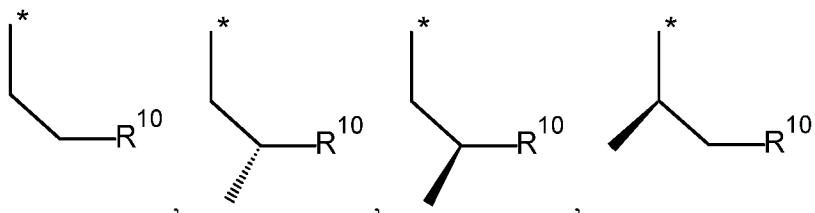


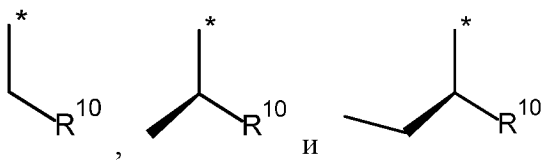
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, -OC₁-C₄ алкила, -OC₃-C₅ циклоалкила, -Z₂-R¹¹ и R¹⁰, где C₁-C₄ алкил и C₃-C₅ циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:

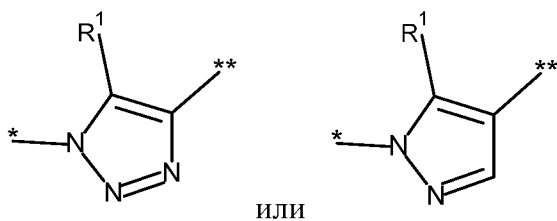




необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I).

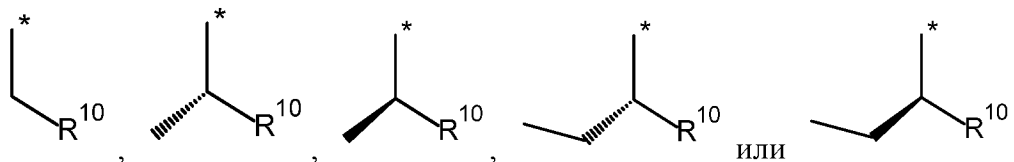
В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 ; Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; и R^2 может представлять собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

В соединениях формулы (II) (IIA) или (III) A может представлять собой:



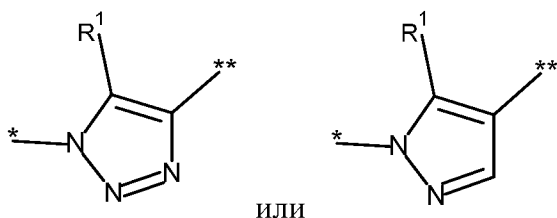
где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (II), (IIA) или (III); Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; и R^2 может представлять собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 ; Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; и R^2 может представлять собой:

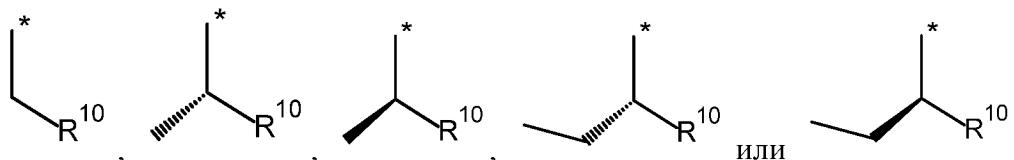


необязательно замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 и метокси, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (II) (IIA) или (III) A может представлять собой:

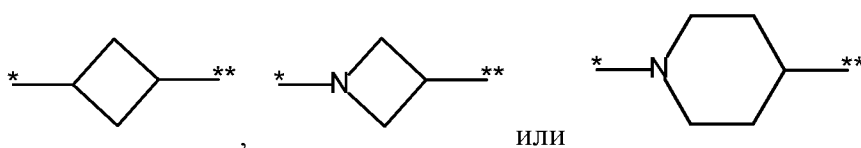


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (II), (IIA) или (III); Y может представлять собой O; R⁶ может представлять собой CN или Cl; и R² может представлять собой:



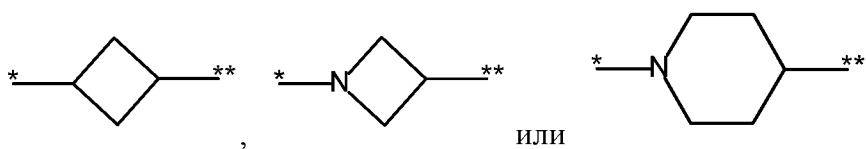
необязательно замещенные одним или двумя заместителями, независимо выбранными из OH, CF₃ и метокси, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (II), (IIA) или (III).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, –OC₁–C₄ алкила, –OC₃–C₅ циклоалкила, –Z₂–R¹¹ и R¹⁰, где C₁–C₄ алкил и C₃–C₅ циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN; и Z может представлять собой связь,



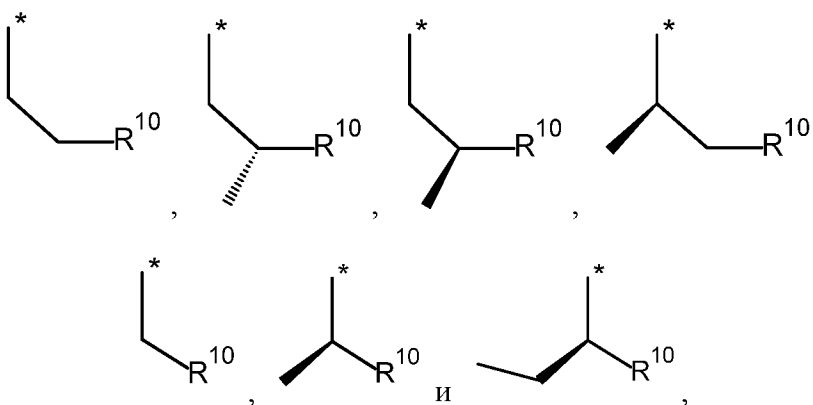
где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой C₁–C₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, –OCH₃, –OC₃ циклоалкила и R¹⁰; и Z может представлять собой связь,

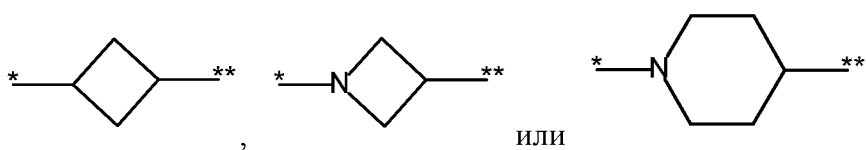


где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (I).

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} ; R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:

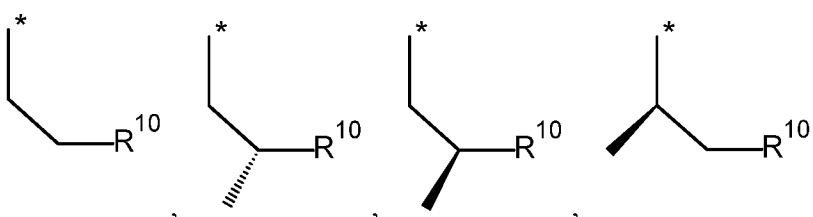


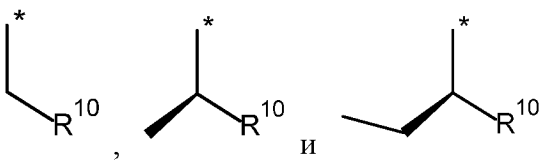
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I); и Z может представлять собой связь,



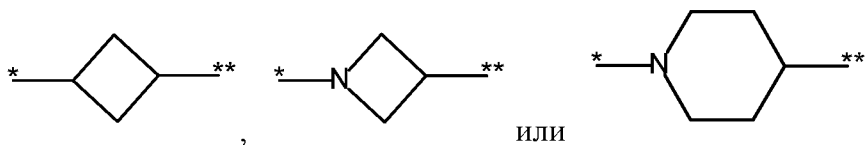
где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к А в формуле (I).

В соединениях формулы (I) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 и R^{1A} ; R^6 может представлять собой CN, F, Cl или CF_3 ; Y может представлять собой NH или O; и R^2 может представлять собой:



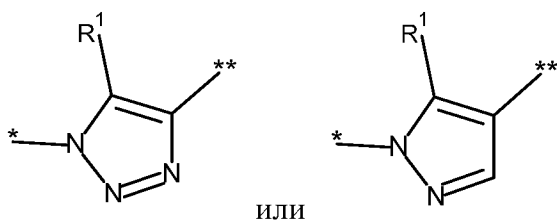


необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I); и Z может представлять собой связь,

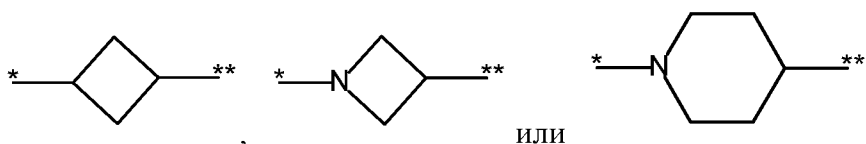


где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

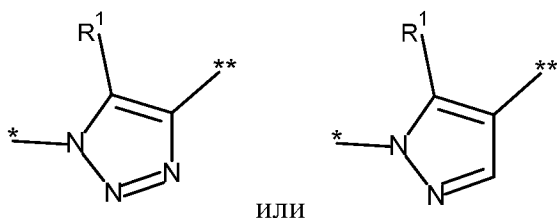


где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R^6 может представлять собой CN, F, Cl, CH_3 , CF_3 или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R^2 может представлять собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1$ – C_4 алкила, $-\text{OC}_3$ – C_5 циклоалкила, $-\text{Z}_2$ – R^{11} и R^{10} , где C_1 – C_4 алкил и C_3 – C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN; и Z может представлять собой связь,

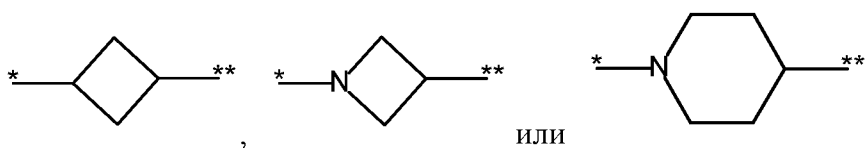


где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

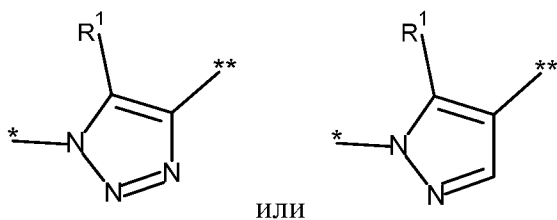


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой C₁–C₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, –OCH₃, –OC₃ циклоалкила и R¹⁰; и Z может представлять собой связь,

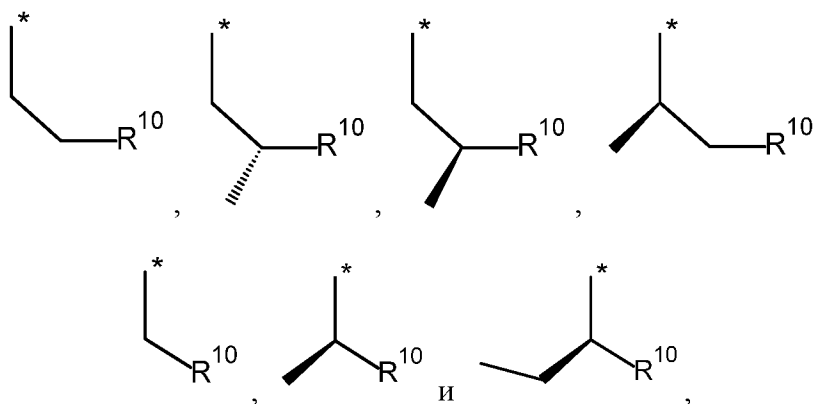


где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

В соединениях формулы (I) A может представлять собой

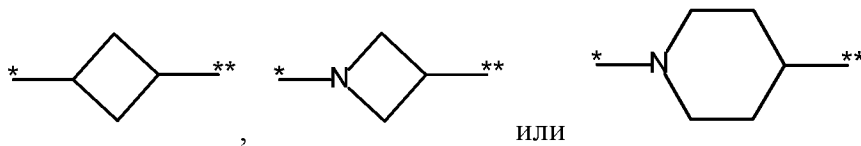


где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой:



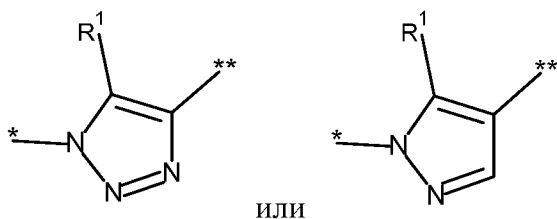
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, –OC₁–C₄ алкила, –OC₃–C₅ циклоалкила, –Z₂–R¹¹ и R¹⁰, где C₁–C₄ алкил и C₃–C₅ циклоалкил необязательно замещены

одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I); и Z может представлять собой связь,

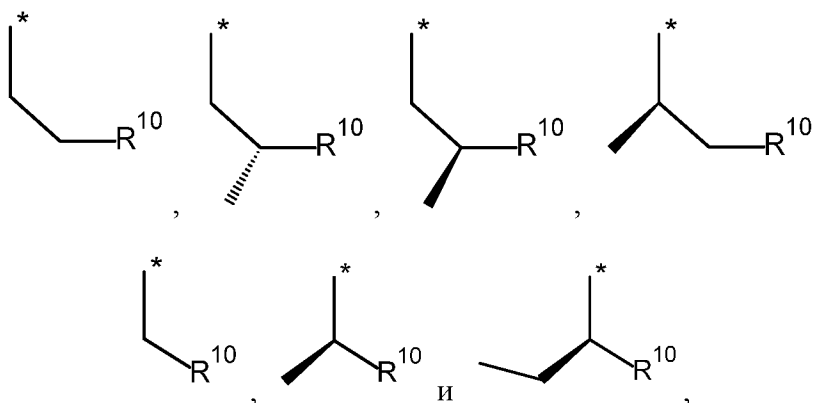


где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

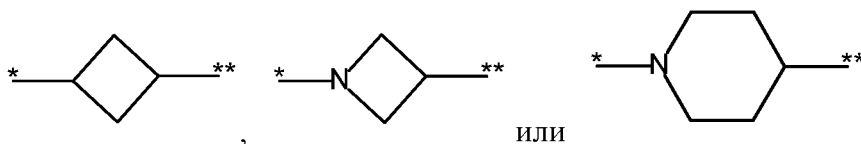
В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:



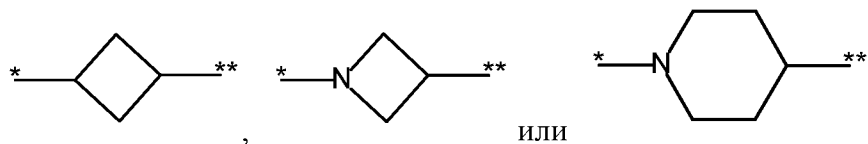
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, -OCH₃, -OC₃ циклоалкила и R¹⁰, где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I); и Z может представлять собой связь,



где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I).

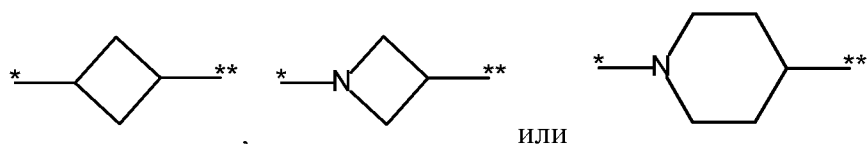
В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или

циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, –OC₁–C₄ алкила, –OC₃–C₅ циклоалкила, –Z₂–R¹¹ и R¹⁰, где C₁–C₄ алкил и C₃–C₅ циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN; Z может представлять собой связь,



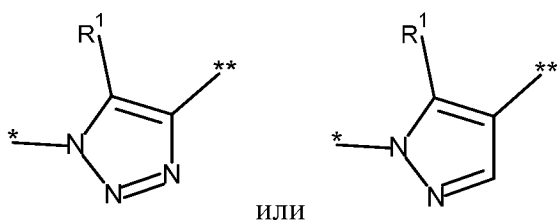
где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I); Y₁ может представлять собой связь или CHR⁷, где R⁷ представляет собой водород, F, OH или CH₃; и Y₂ может представлять собой связь или CHR³, где R³ представляет собой водород, F, OH или CH₃.

В соединениях формулы (I) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹ и R^{1A}; R⁶ может представлять собой CN, F, Cl, CH₃, CF₃ или циклопропил; Y может представлять собой NH или O; R² может представлять собой C₁–C₄ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, –OCH₃, –OC₃ циклоалкила и R¹⁰; Z может представлять собой связь,

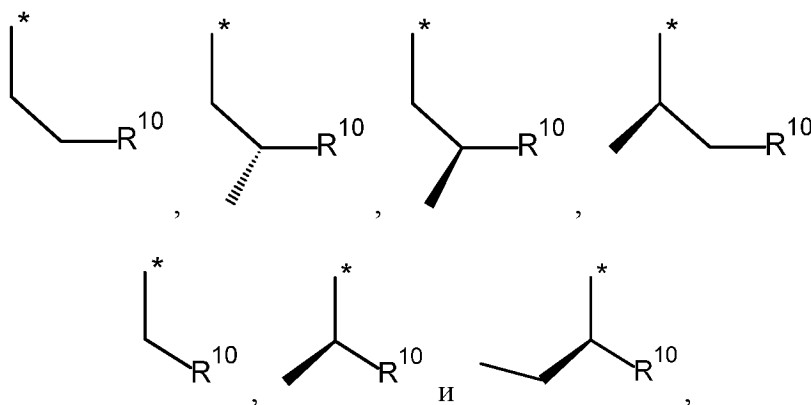


где * указывает точку присоединения к Z₁, и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I); Y₁ может представлять собой связь или CHR⁷, где R⁷ представляет собой водород, F, OH или CH₃; и Y₂ может представлять собой связь или CHR³, где R³ представляет собой водород, F, OH или CH₃.

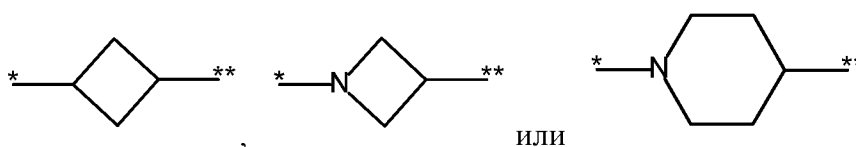
В соединениях формулы (I) A может представлять собой



где * указывает точку присоединения к Z или Z', и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (I); R⁶ может представлять собой CN, F, Cl или CF₃; Y может представлять собой NH или O; и R² может представлять собой:



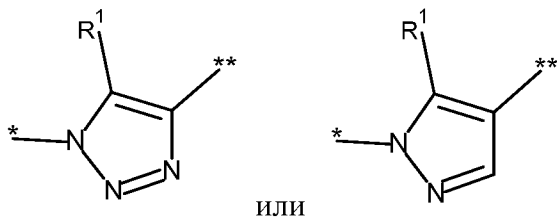
необязательно замещенные одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_3$ циклоалкила и R^{10} , где * указывает точку присоединения к Y в формуле (I); Z может представлять собой связь,



где * указывает точку присоединения к Z_1 , и ** указывает точку присоединения к A в формуле (I); Y_1 может представлять собой связь или CHR^7 , где R^7 представляет собой водород, F, OH или CH_3 ; и Y_2 может представлять собой связь или CHR^3 , где R^3 представляет собой водород, F, OH или CH_3 .

В соединениях формулы (II), (IIA) или (III) A может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R^1 ; Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; R^2 может представлять собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ; Y_1 может представлять собой связь, CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$; и Y_2 может представлять собой связь, CH_2 , CF_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$.

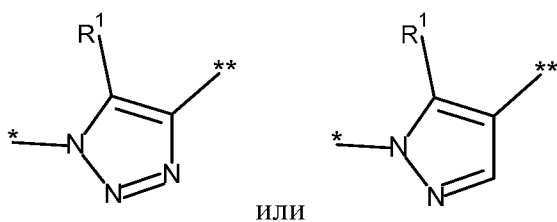
В соединениях формулы (II) (IIA) или (III) A может представлять собой:



где * указывает точку присоединения к Z или Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к A в формуле (II), (IIA) или (III); Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; R^2 может представлять собой $\text{C}_1\text{--C}_3$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ; Y_1 может представлять собой связь, CH_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$; и Y_2 может представлять собой связь, CH_2 , CF_2 или $\text{CH}_2\text{--CH}_2$.

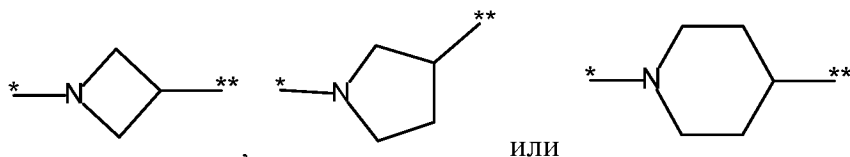
В соединениях формулы (II) или (IIA) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; Y может представлять собой O; R⁶ может представлять собой CN или Cl; R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R¹⁰; Y₁ может представлять собой связь, CH₂ или CH₂–CH₂; Y₂ может представлять собой связь, CH₂, CF₂ или CH₂–CH₂; Z может представлять собой CHR^{9A}; Z₁ может представлять собой CH₂; и R⁹ может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH₂.

В соединениях формулы (II) или (IIA) А может представлять собой:



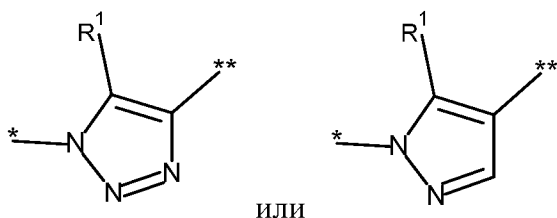
где * указывает точку присоединения к Z, и ** указывает другую точку присоединения по отношению к А в формуле (II) или (IIA); Y может представлять собой O; R⁶ может представлять собой CN или Cl; R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R¹⁰; Y₁ может представлять собой связь, CH₂ или CH₂–CH₂; и Y₂ может представлять собой связь, CH₂, CF₂ или CH₂–CH₂; Z может представлять собой CHR^{9A}; Z₁ может представлять собой CH₂; и R⁹ может быть конденсирован с R^{9A} с образованием CH₂.

В соединениях формулы (III) А может представлять собой пиразол, 1,2,3 триазол или 1,2,4 триазол, замещенный R¹; Y может представлять собой O; R⁶ может представлять собой CN или Cl; R² может представлять собой C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R¹⁰; Y₁ может представлять собой связь, CH₂ или CH₂–CH₂; Y₂ может представлять собой связь, CH₂, CF₂ или CH₂–CH₂; и Z¹ может представлять собой:

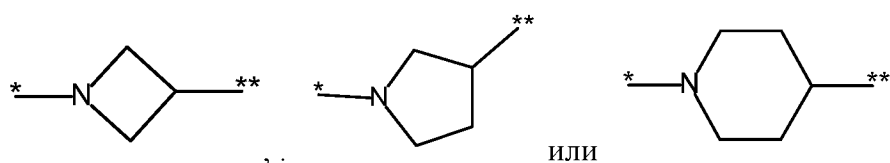


где ** указывает точку присоединения к А, и * указывает на другую точку присоединения по отношению к Z¹.

В соединениях формулы (III) А может представлять собой:

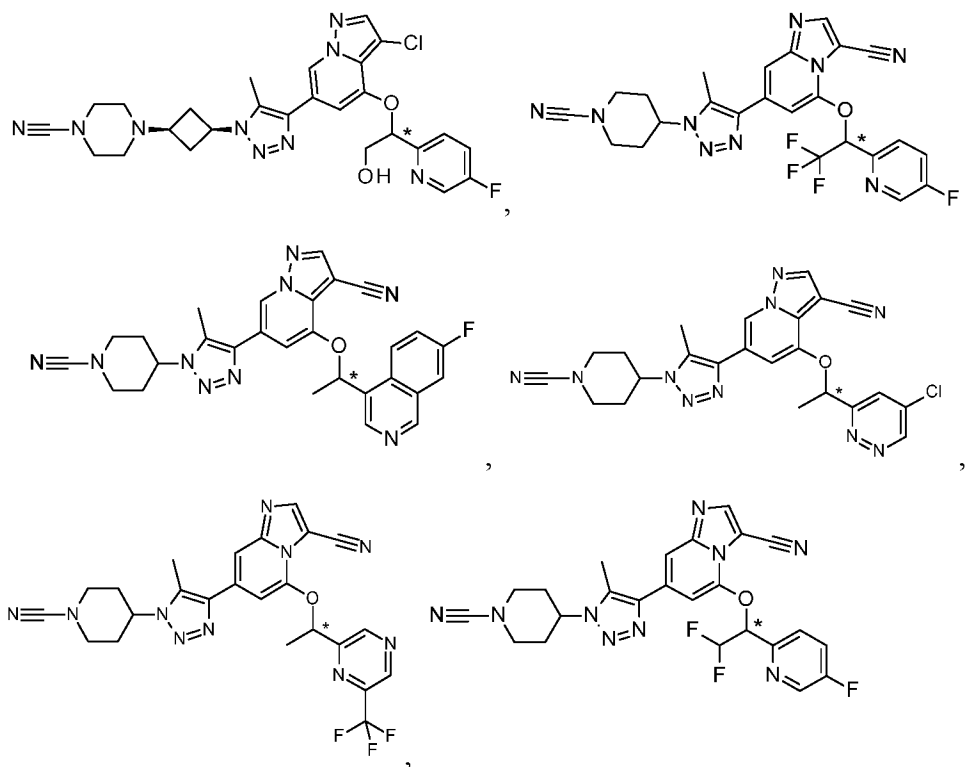


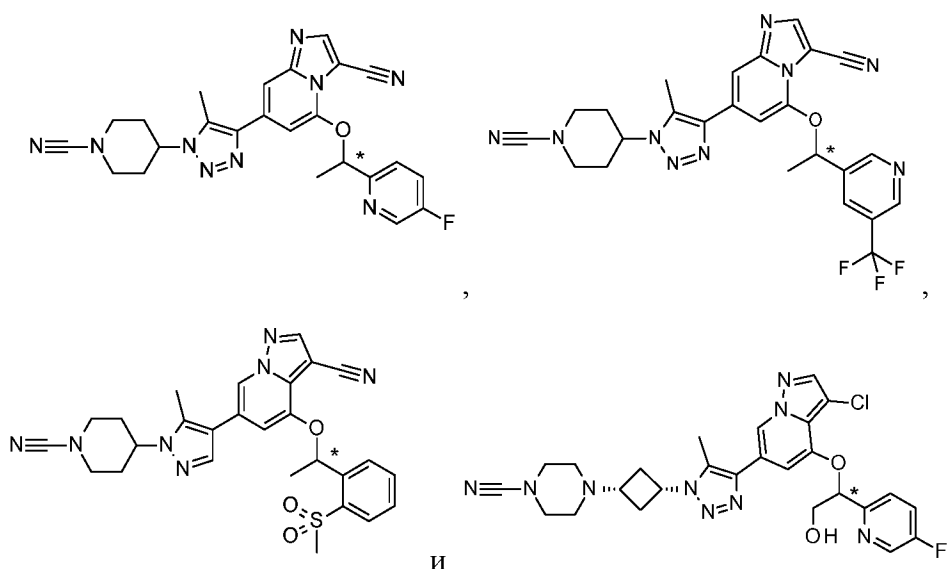
где * указывает точку присоединения к Z' , и ** указывает на другую точку присоединения по отношению к А в формуле (I); Y может представлять собой O; R^6 может представлять собой CN или Cl; R^2 может представлять собой C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ; Y_1 может представлять собой связь, CH_2 или CH_2-CH_2 ; и Y_2 может представлять собой связь, CH_2 , CF_2 или CH_2-CH_2 ; и Z' может представлять собой:



где ** указывает точку присоединения к А, и * указывает на другую точку присоединения по отношению к Z' .

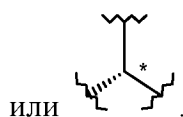
В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:



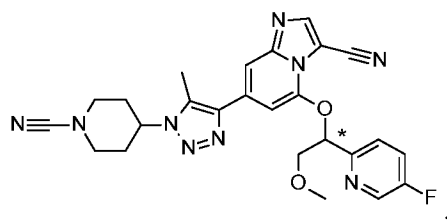


или его фармацевтически приемлемой соли,

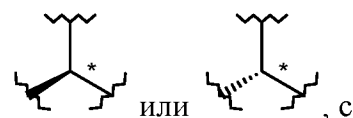
где связь в положении * является такой, как показано, представляет собой



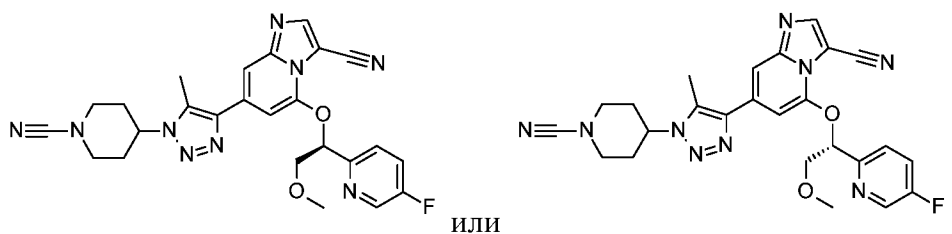
Например, для соединения формулы:



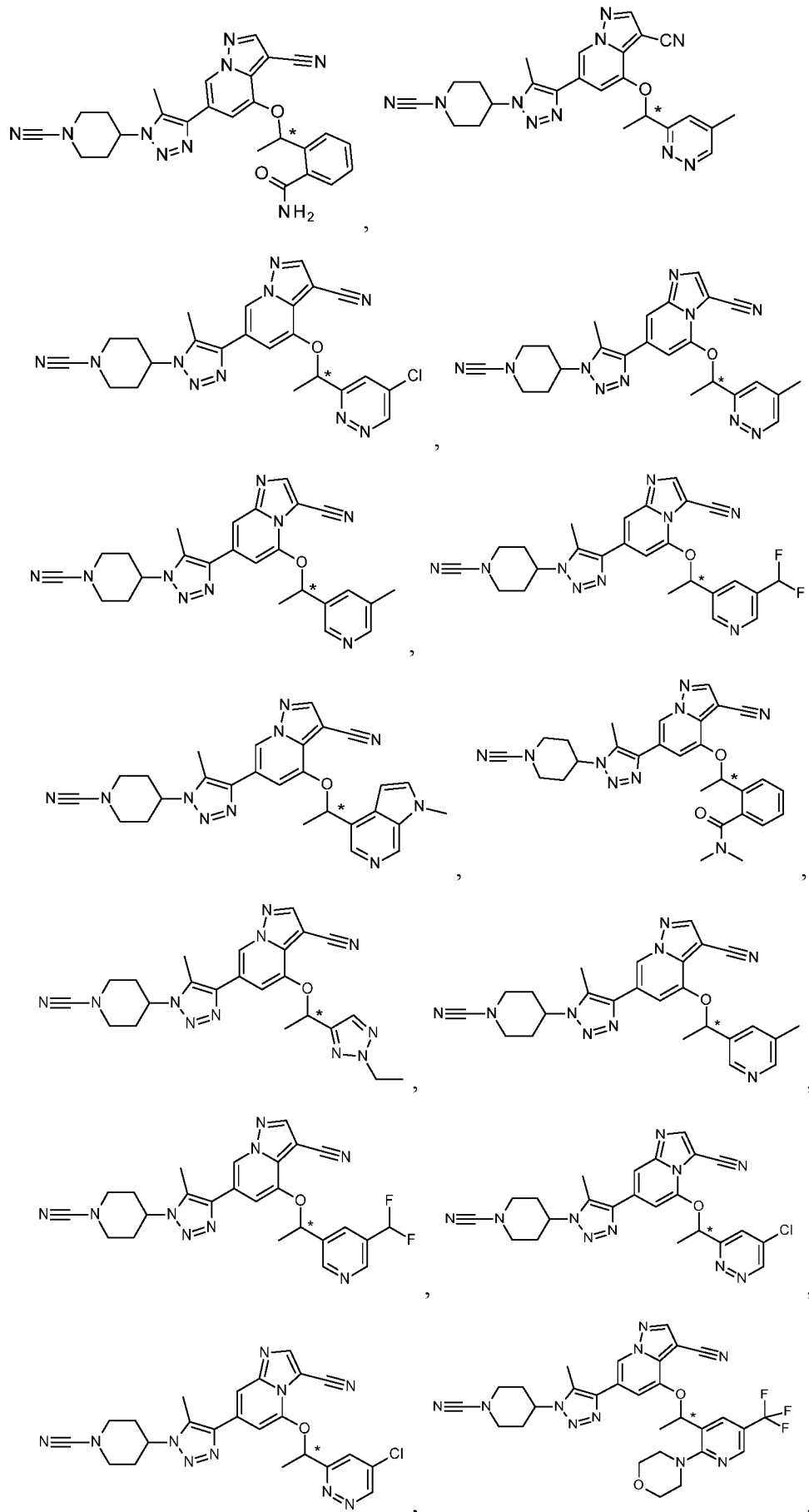
где связь в положении * является такой, как показано,

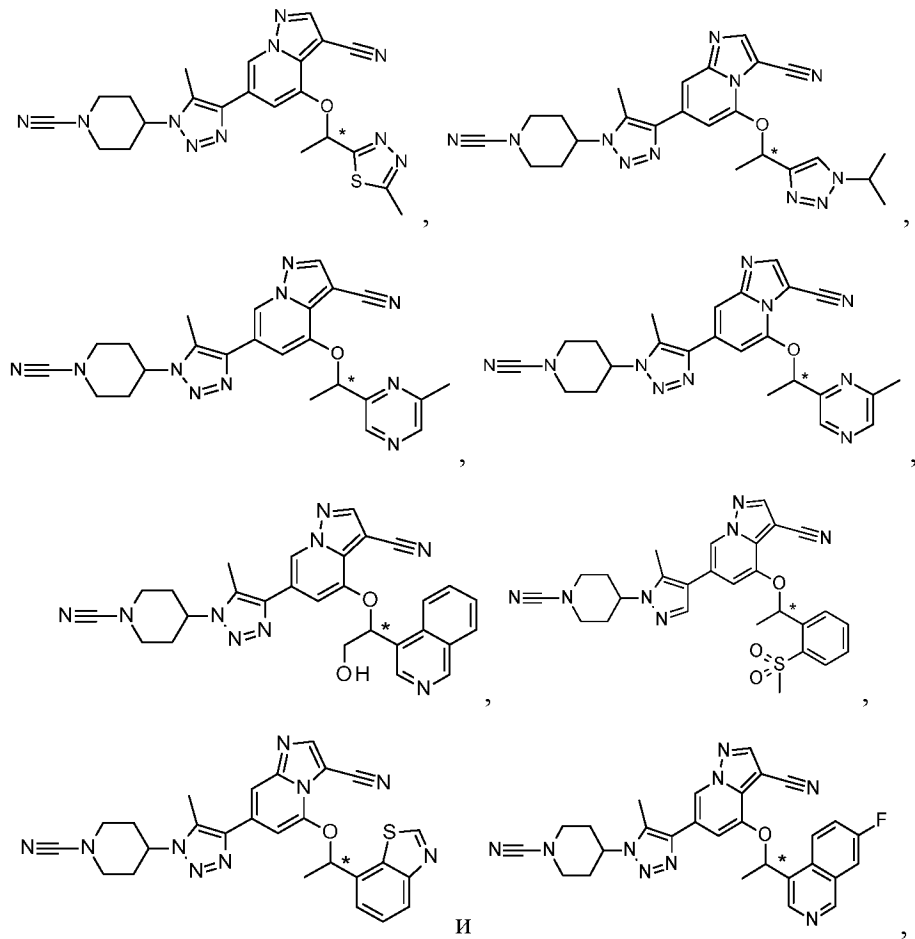


образованием соединений:

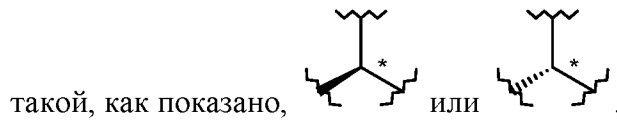


В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

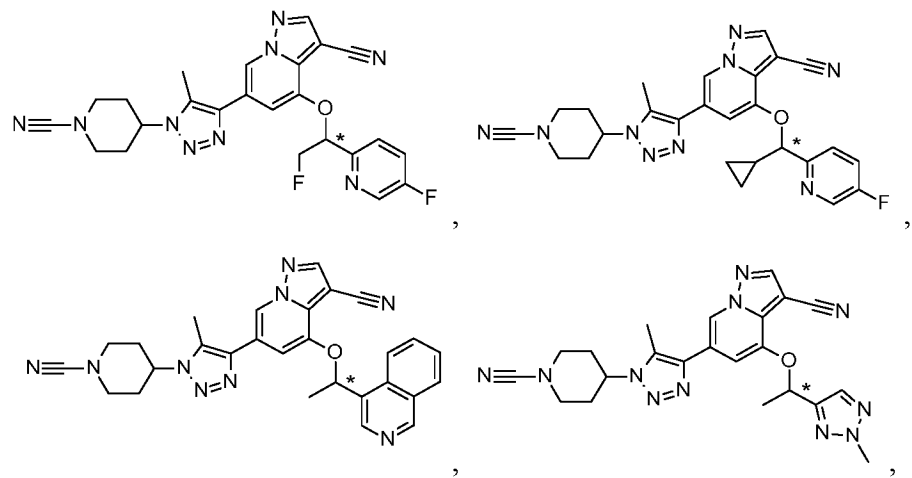


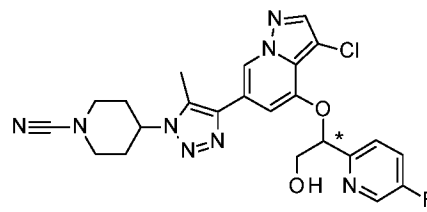
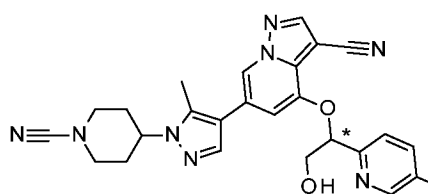
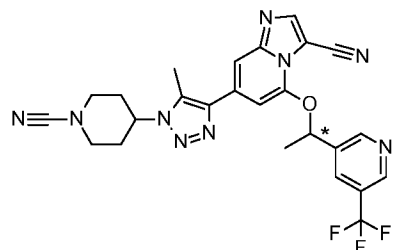
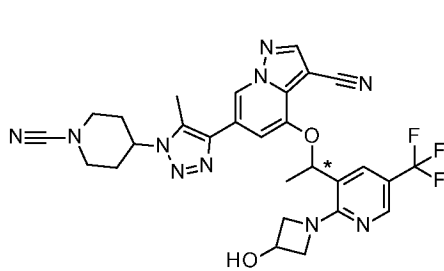
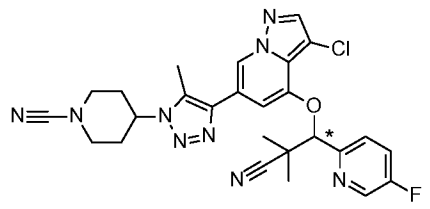
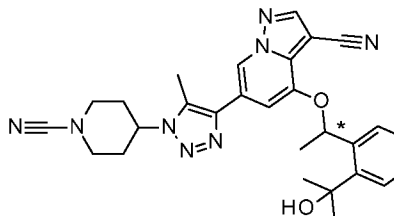
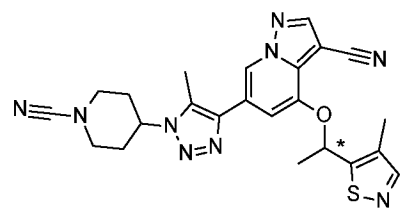
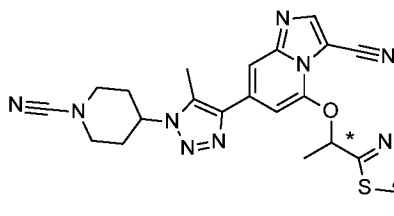
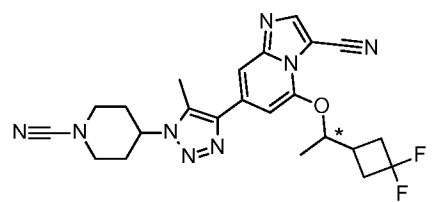
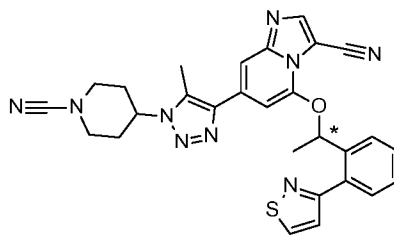
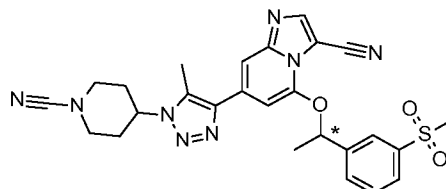
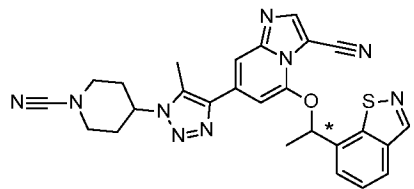
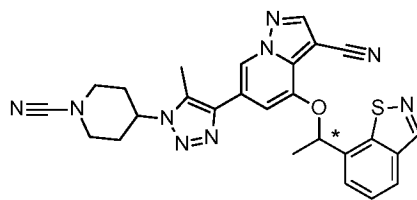
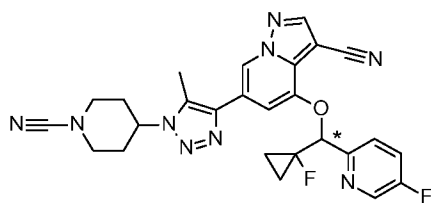


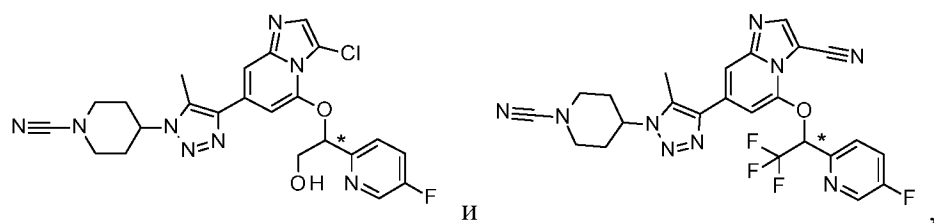
или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является



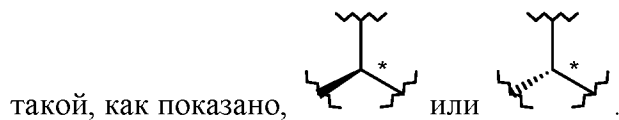
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:



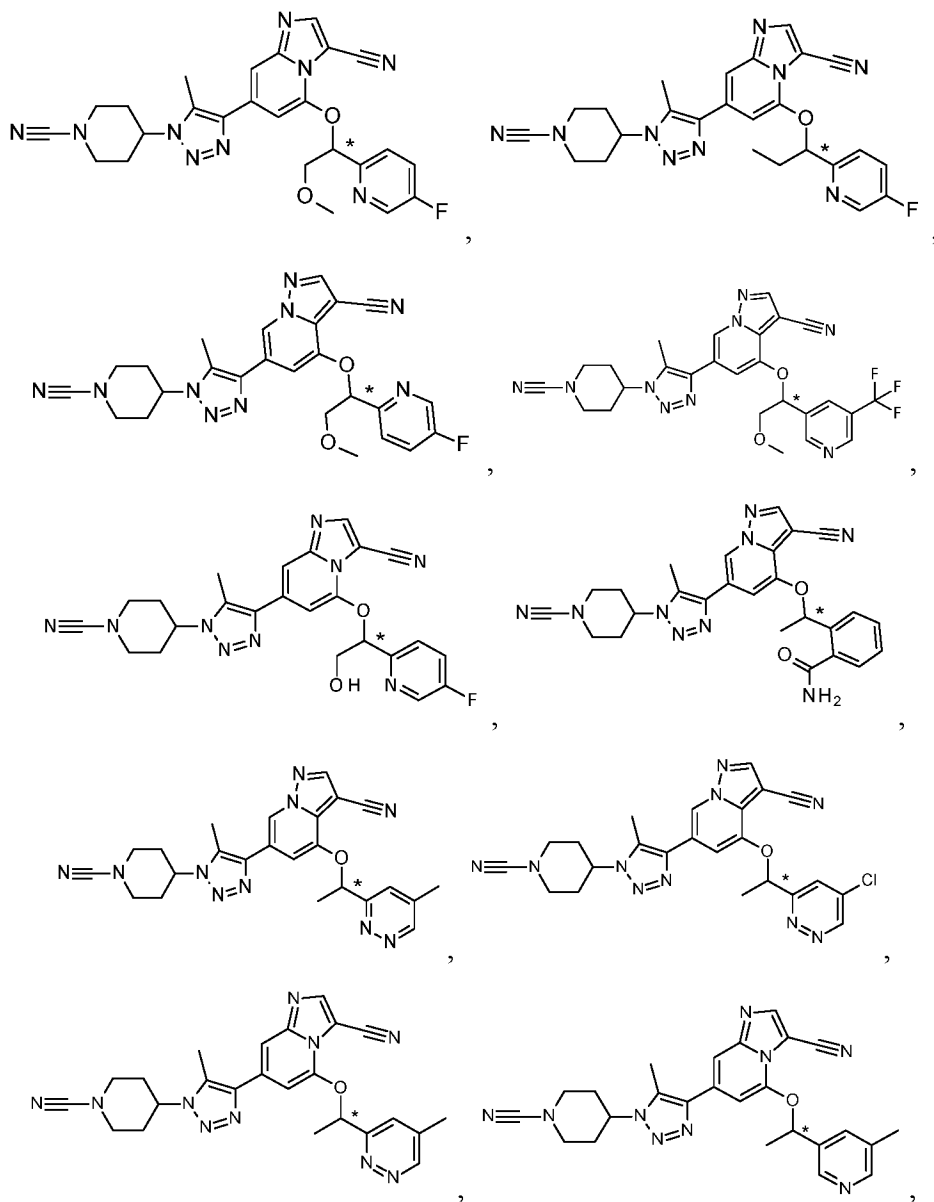


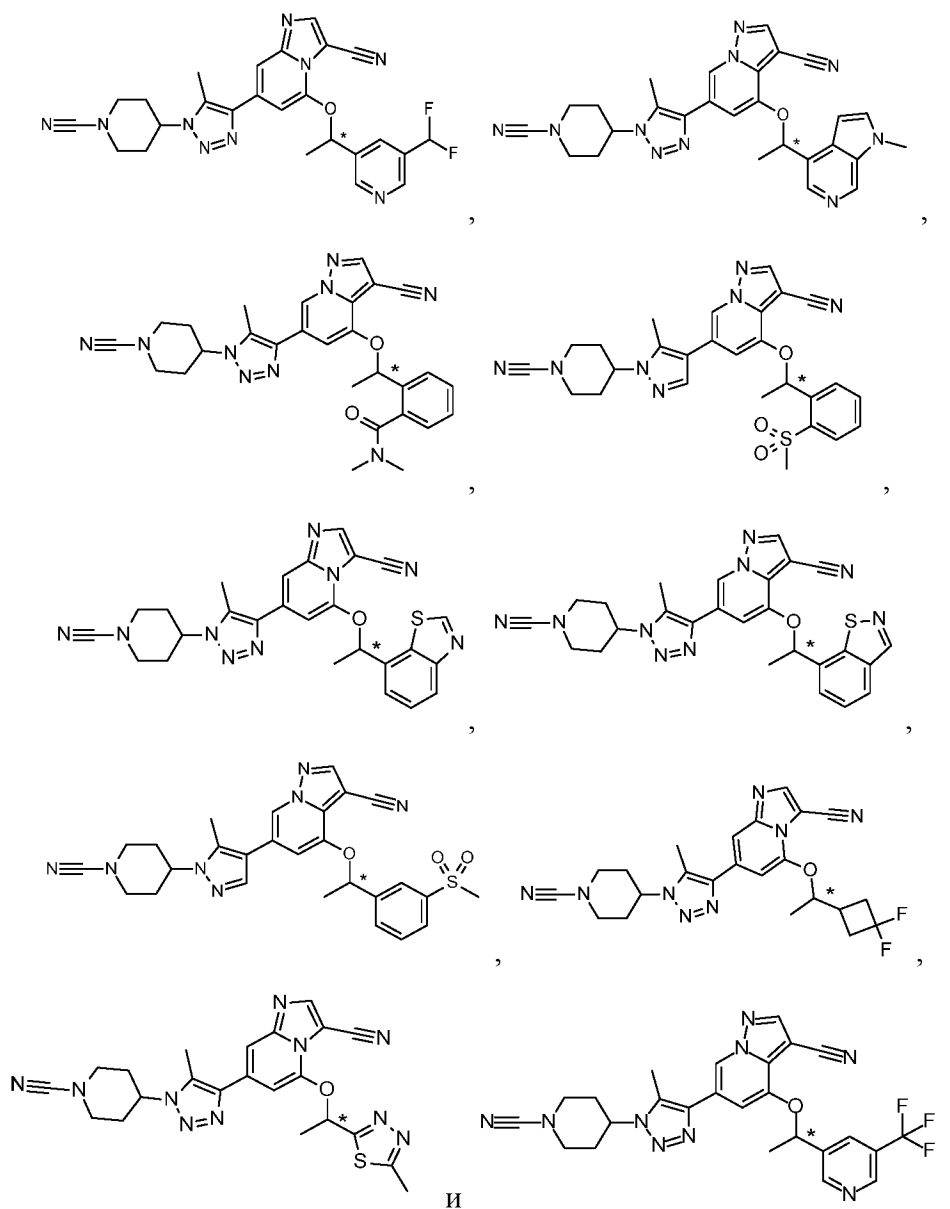


или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является

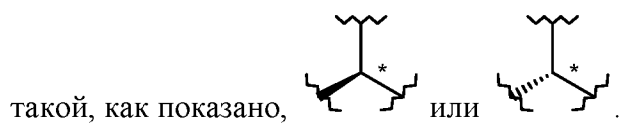


В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

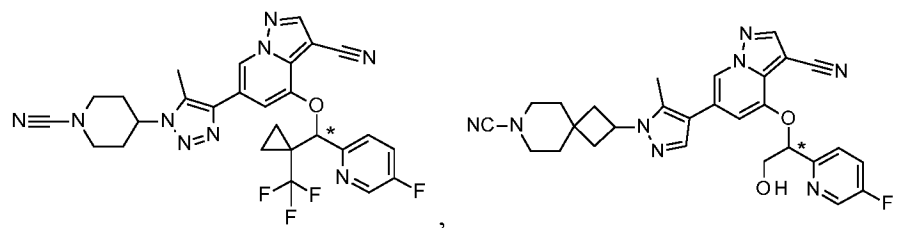


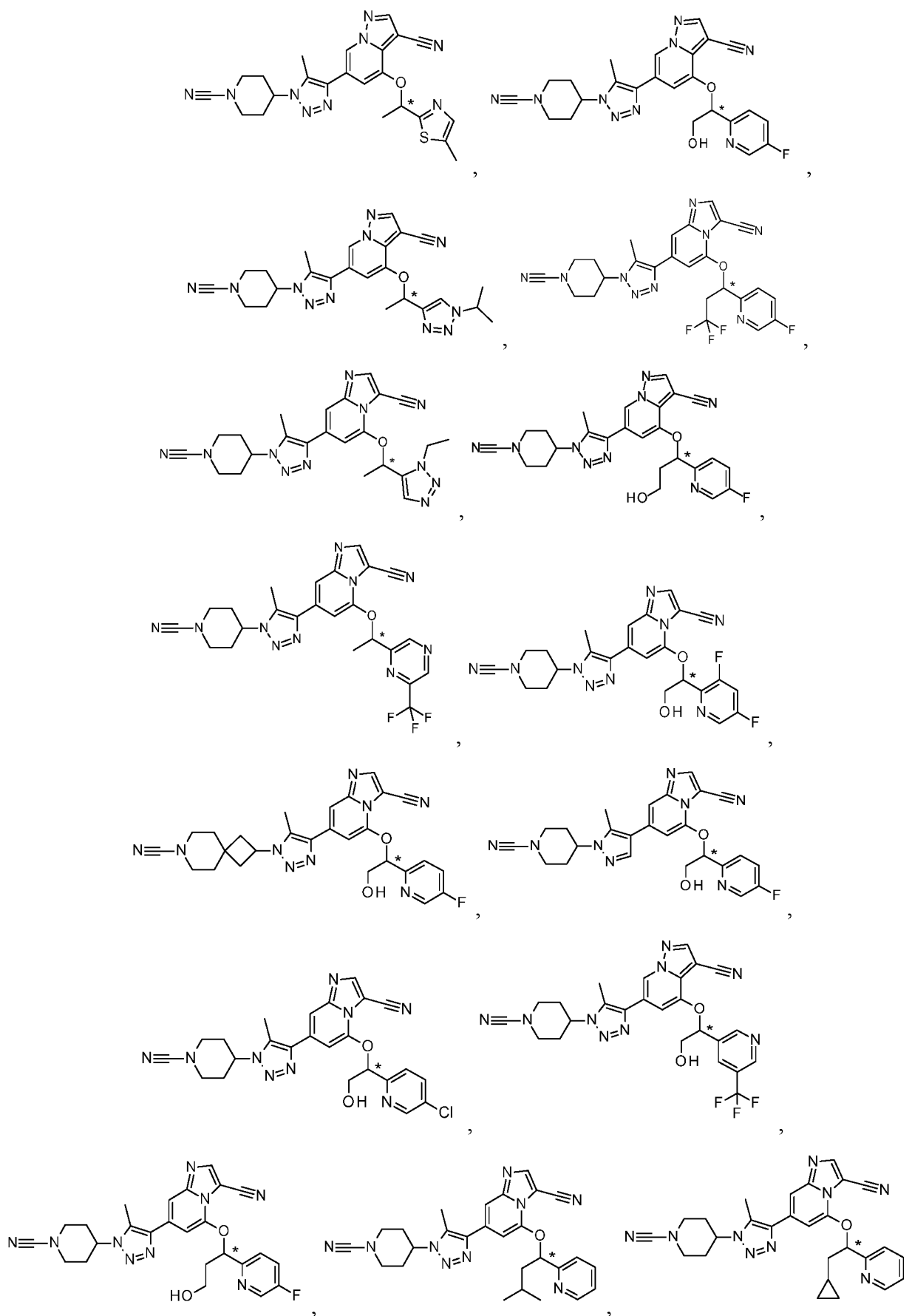


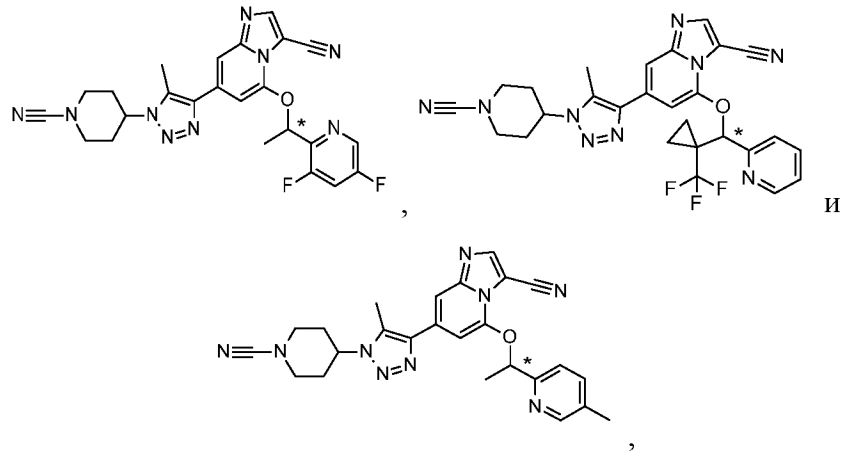
или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является



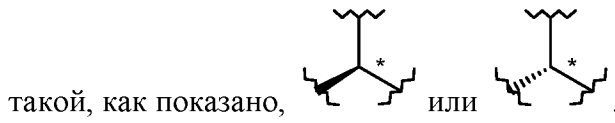
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:



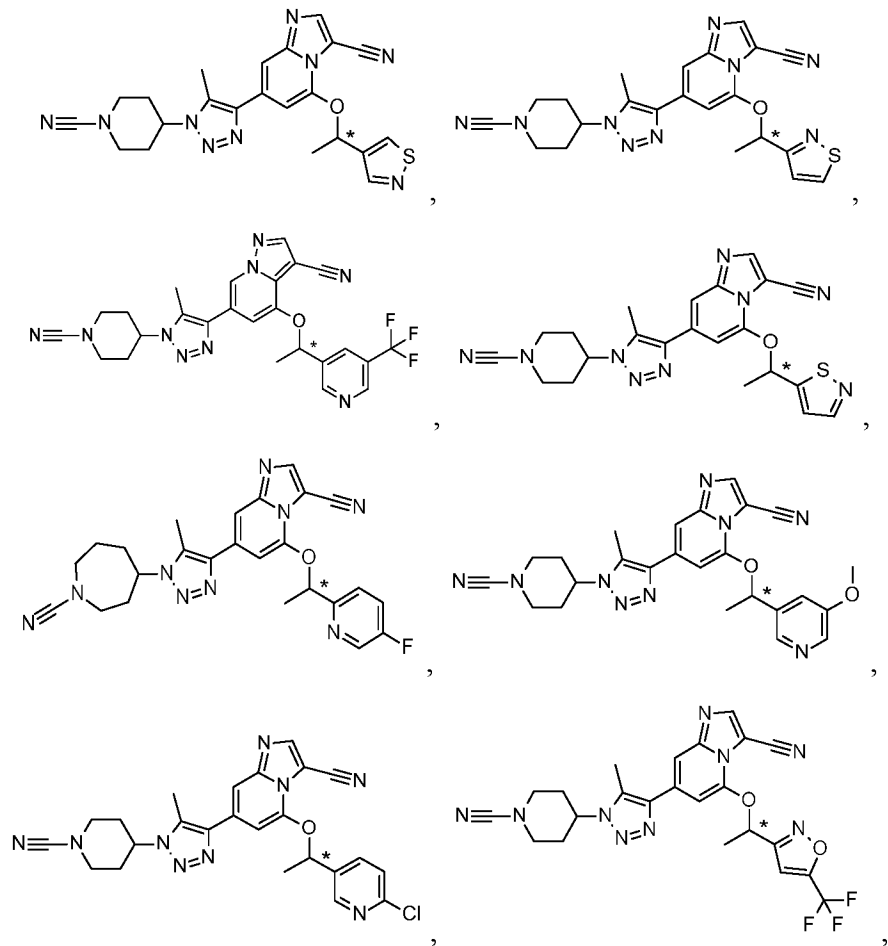


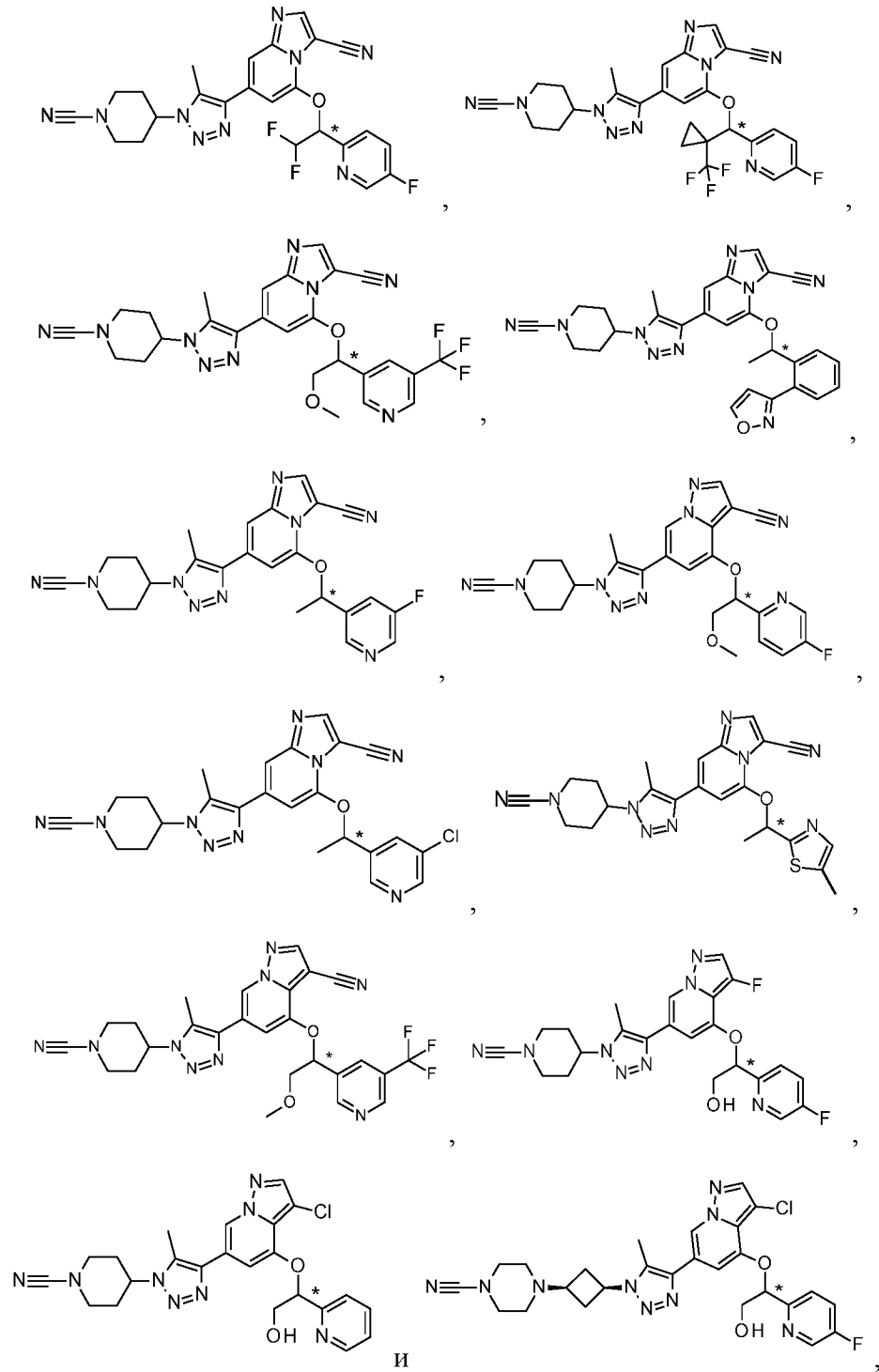


или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является

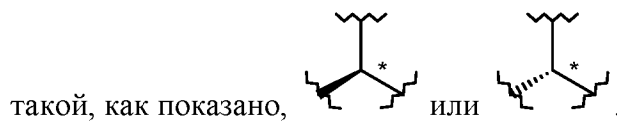


В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

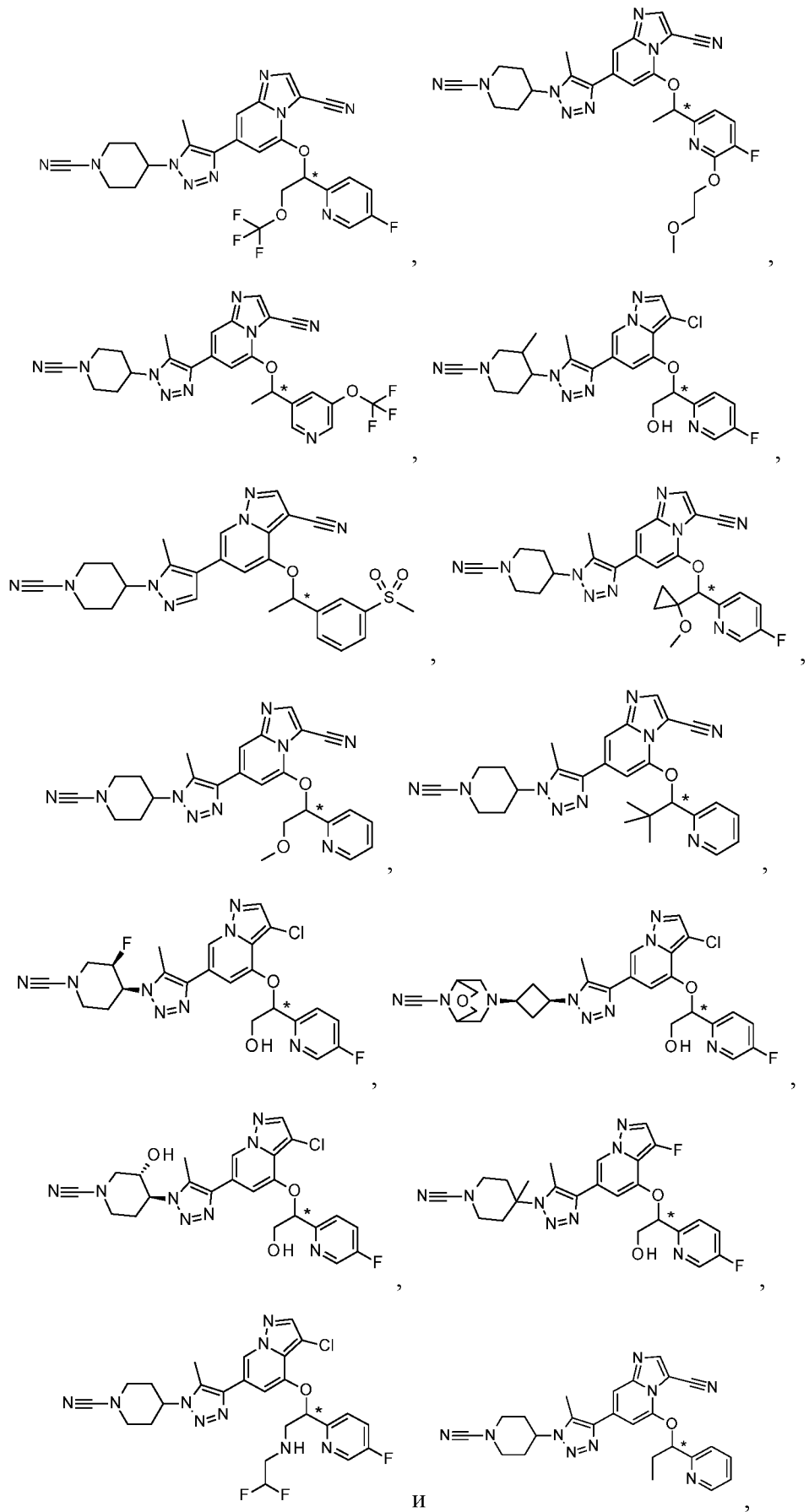




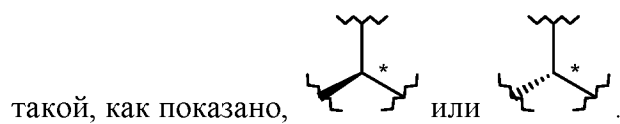
или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является



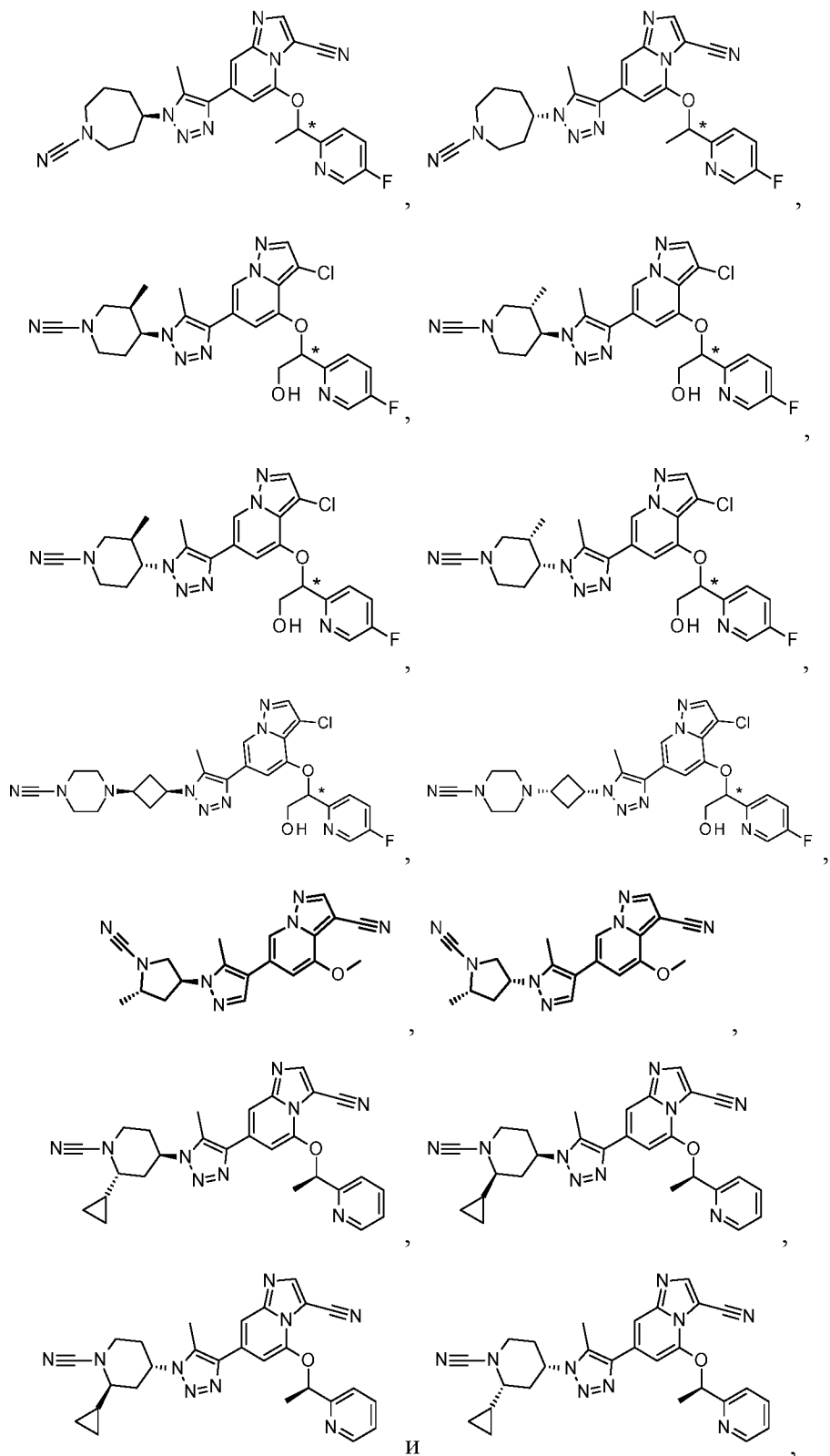
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:



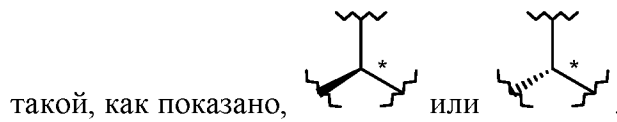
или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является



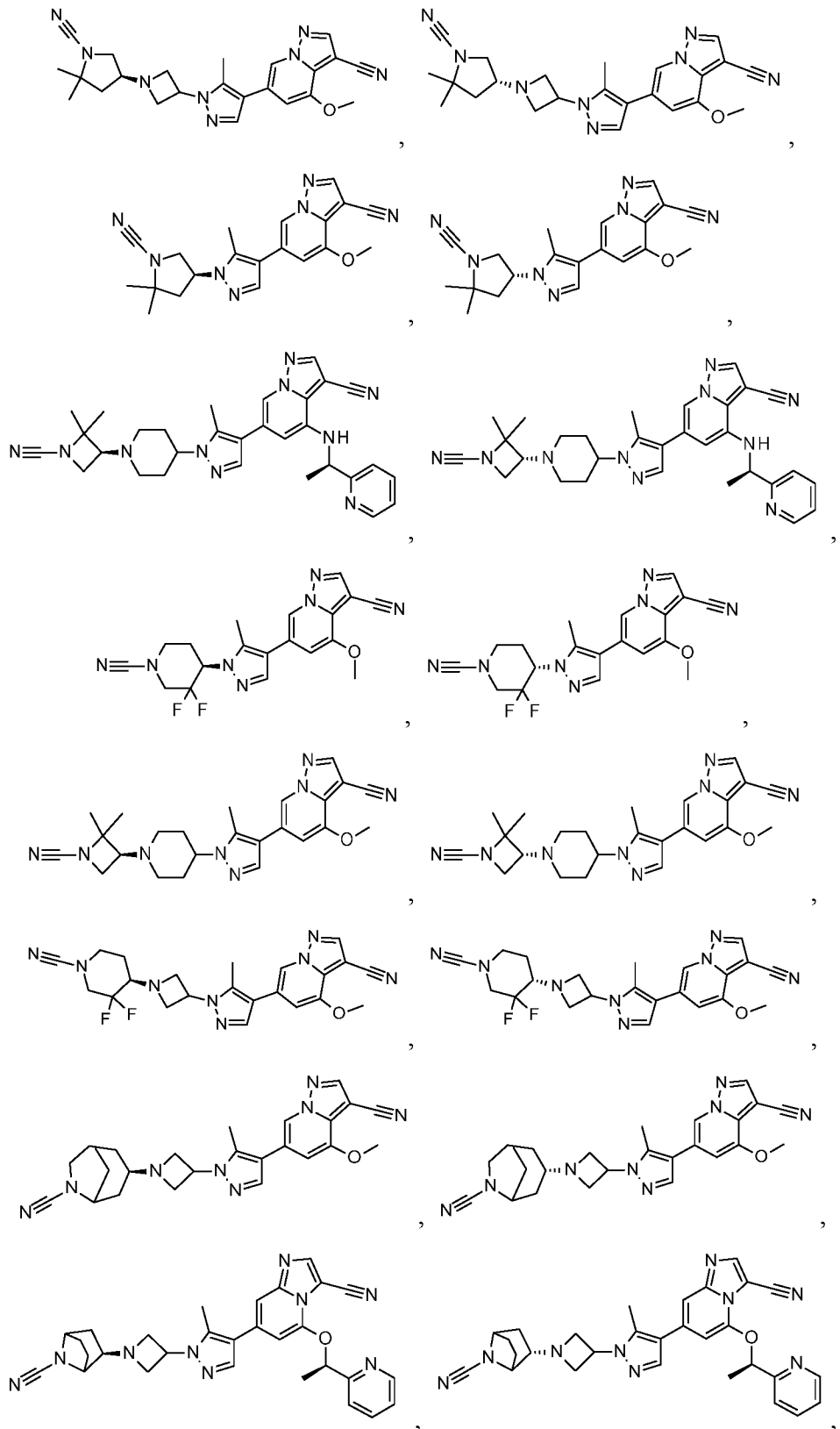
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

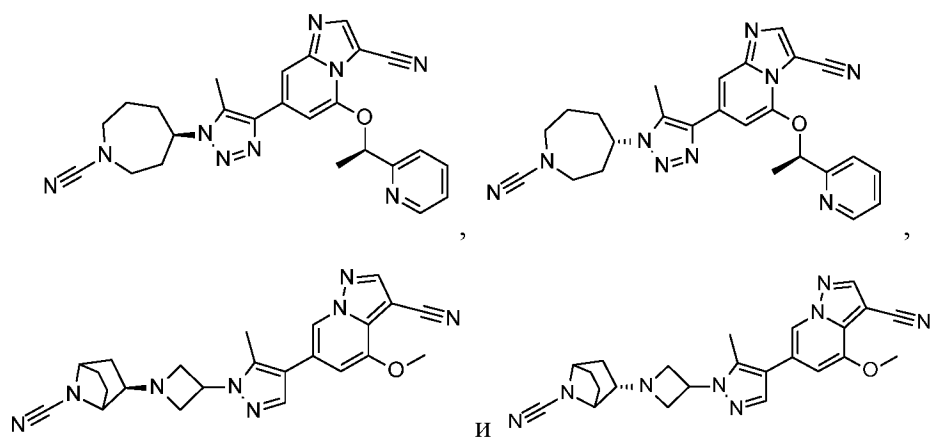


или их фармацевтически приемлемой соли, где связь в положении * является



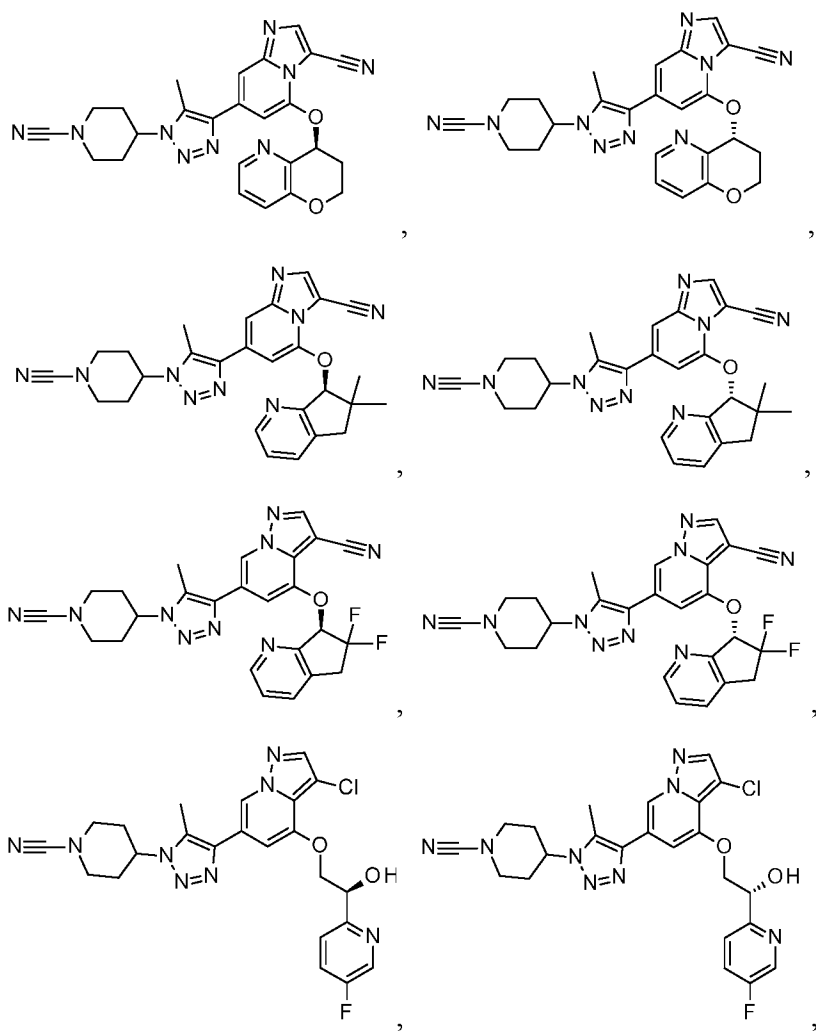
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

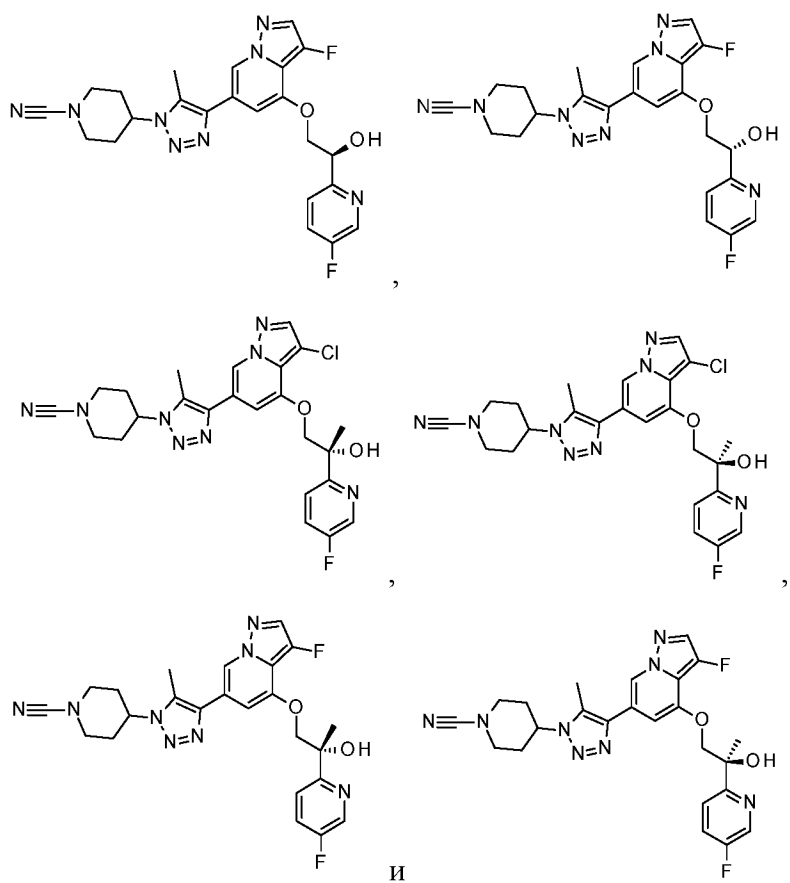




или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемой соли.

В соединениях формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенных в данном изобретении, или их фармацевтически приемлемой соли любые или все атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретной группе или фрагменте внутри соединения, могут быть заменены дейтерием или тритием. Таким образом, указание на алкил включает дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода могут быть заменены дейтерием. Например, этил относится к C_2H_5 и C_2D_5 , в котором от 1 до 5 атомов водорода заменены на дейтерий, например, как в $C_2D_xH_{5-x}$.

Соединения формул (I), (II) или (III), предложенные в настоящем изобретении, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли. Примеры, представленные в настоящем документе, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли. Такие фармацевтически приемлемые соли предназначены для включения. Фармацевтически приемлемые соли и общая методика их получения хорошо известны в данной области (см., например, P. Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.*, Pharmaceutical Salts, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977).

Соединения формул (I), (II) и (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть объединены с одним или более

фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. Более конкретно, соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде фармацевтических композиций. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области (см., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, et al., eds., 21st ed., Mack Publishing Co., 2005)).

Соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль и их фармацевтические композиции можно вводить различными путями. Такие пути введения включают пероральное и внутривенное.

Кроме того, соединения формулы (I), (II) и (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть объединены с одним или более другими терапевтическими агентами.

Соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть компонентами в фармацевтической композиции для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения формулы (I), (II) и (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть компонентами в фармацевтической композиции для лечения рака в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами и необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с одним или более другими терапевтическими агентами для одновременного, отдельного или последовательного введения.

Соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемую соль и их фармацевтические композиции можно использовать в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III), предложенные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли обычно эффективны в широком диапазоне доз. Например, суточные дозы обычно составляют от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела. В некоторых случаях дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, при этом в других случаях можно применять еще более крупные дозы в отсутствие каких-либо вредных побочных эффектов, и, таким образом, предполагается, что приведенный выше диапазон дозировок не ограничивает объем изобретения каким-либо образом. Следует понимать, что количество фактически вводимого соединения будет определяться врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактическое введение соединения или соединений, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента.

Некоторые соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль селективно воздействуют на FGFR3. Например, определенные соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль селективно нацелены на FGFR3 в присутствии другого FGFR. Например, определенные соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль селективно нацелены на FGFR3 в присутствии FGFR1. Например, определенные соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль являются по меньшей мере более чем примерно в 3 раза (например, по меньшей мере более чем примерно в 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 раз или более) более селективными к FGFR3, чем к FGFR1.

В настоящем документе принято, что термин «селективность» соединения относится к соединению, имеющему более высокую активность по отношению к первой мишени, чем ко второй мишени. Кратность селективности можно рассчитать любым способом, известным в данной области. Например, кратность селективности можно рассчитать путем деления значения IC_{50} соединения для второй мишени (например, FGFR1) на значение IC_{50} того же соединения для первой мишени (например, FGFR3). Значение IC_{50} можно определить любым способом, известным в данной области. Например, значение IC_{50} можно определить, как описано в приведенных ниже анализах.

В данном документе принято, что термин «рак» относится к физиологическому состоянию пациентов, которое обычно характеризуется нерегулируемой клеточной пролиферацией, или описывает его. В данное определение включены доброкачественные и злокачественные виды рака.

В данном документе принято, что термин «EGFR3-ассоциированный рак» относится к раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена EGFR3, белка киназы EGFR3, или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. В настоящем документе описаны не имеющие ограничительного характера примеры EGFR3-ассоциированного рака. Используемый в данном документе термин «EGFR3-ассоциированный рак» включает, без ограничений, рак молочной железы (например, инвазивный протоковый рак, инвазивный дольковый рак), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рак уротелия, рак мочевого пузыря (например, уротелиальный рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря), рак верхних мочевых путей (например, уротелиальный рак верхних мочевых путей), рак уретры, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой и прямой кишок, множественную миелому, рак печени, меланому (например, меланому кожи), рак головы и шеи (например, рак ротовой полости), рак щитовидной железы, рак почки (например, рак почечной лоханки), глиобластому, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичников и тестикулярный рак.

В настоящем документе принято, что термин «лечащий» (или «лечение») относится к ограничению, замедлению, остановке или направлению в обратную сторону прогрессирования или тяжести существующего симптома, состояния или расстройства.

Применяемый в настоящем описании термин «пациент» относится к млекопитающему, в частности человеку.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) и их фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака.

В настоящем изобретении предложено применение соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного препарата для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.

В настоящем изобретении предложено применение соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного препарата для лечения рака.

В настоящем изобретении предложены способы лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III) или их фармацевтически приемлемой соли.

Предложенные в изобретении способы лечения рака включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединений формулы (I), (II) или (III), описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемой соли.

В способах и применениях, предложенных в настоящем изобретении, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы (например, инвазивного протокового рака, инвазивного долькового рака), рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), рака уротелия, рака мочевого пузыря (например, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря), рака верхних мочевых путей (например, уротелиального рака верхних мочевых путей), рака уретры, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой и прямой кишок, множественной миеломы, рака печени, меланомы (например, меланомы кожи), рака головы и шеи (например, рака ротовой полости), рака щитовидной железы, рака почки (например, рака почечной лоханки), глиобластомы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников и тестикулярного рака. В частности, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы (например, инвазивного протокового рака, инвазивного долькового рака), рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), рака уротелия, рака

мочевого пузыря (например, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря), рака верхних мочевых путей (например, уротелиального рака верхних мочевых путей), рака уретры, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой и прямой кишок, меланомы (например, меланомы кожи), рака почки (например, рака почечной лоханки), глиобластомы, рака эндометрия и рака яичников. Более конкретно, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы (например, инвазивного протокового рака, инвазивного долькового рака), рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого), рака уротелия, рака мочевого пузыря (например, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря), рака верхних мочевых путей (например, уротелиального рака верхних мочевых путей) и глиобластомы. Наиболее конкретно, рак представляет собой рак мочевого пузыря (например, уротелиальный рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря).

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут быть получены, как показано в приведенных ниже вариантах получения и примерах.

Некоторые сокращения определены следующим образом: ACN относится к ацетонитрилу; AcOH относится к уксусной кислоте; Ac₂O относится к уксусному ангидриду; «водн.» относится к «водному»; AIBN относится к азобисизобутиронитрилу; BINAP относится к 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилу; Pd(DtBPF)Cl₂ относится к [1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию(II); NBS относится к N-бромсукцинимиду; n-BuOH относится к n-бутиловому спирту или n-бутанолу; BOC относится к трет-бутилоксикарбонилу; Boc₂O относится к ди-трет-бутилдикарбонату; BuLi относится к бутиллитию; CuSO₄ 5H₂O относится к пентагидрату сульфата меди; CsF относится к фториду цезия; F-TEDA относится к 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октану; CuI относится к иодиду меди; DMP относится к периодинану Десса — Мартина; DCE относится к 1,2-дихлорэтану; DCM относится к дихлорметану или метиленхлориду; DMEA относится к диметилэтиламину; NDM относится к 1-додекантиолу; DEA относится к диэтаноламину; DEAD относится к диэтилазодикарбоксилату; DIAD относится к диизопропилазодикарбоксилату; DIEA или DIPEA относится к N,N-диизопропилэтиламину; DMA относится к N,N-диметиланилину; DMAP относится к 4-диметиламинопиридину; DMF относится к N,N-диметилформамиду; DPPP относится к дифенилфосфорилазиду; EAA относится к этилацетоацетату; EtOAc относится к

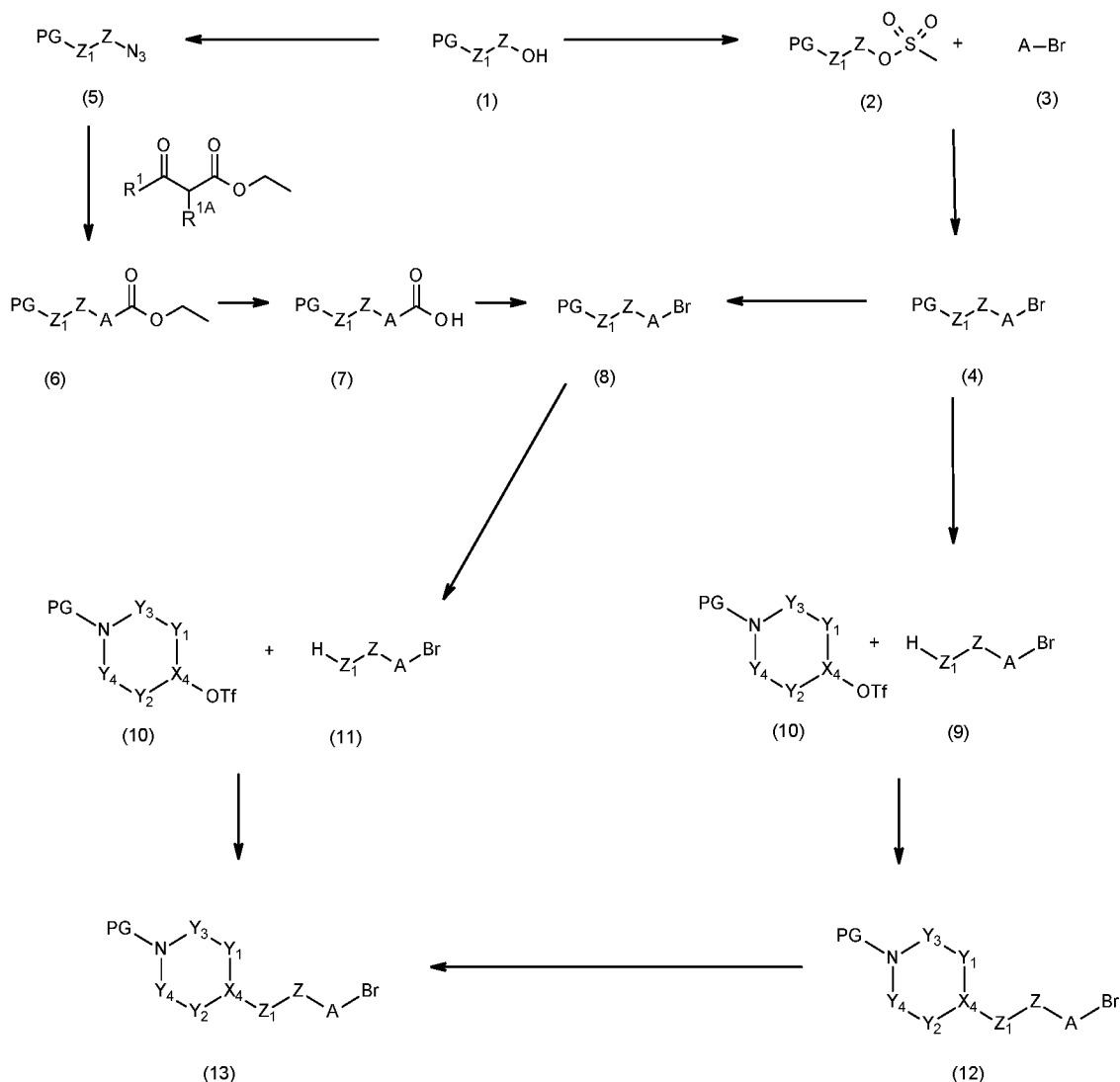
этилацетату; FA относится к муравьиной кислоте, «ч» относится к часу или часам; $i\text{-PrMgCl}$ относится к хлориду изопропилмагния; IPA относится к изопропиламину; T3P относится к пропилфосфоновому ангидриду; KOAc относится к ацетату калия; LiBH_4 относится к боргидриду лития; LDA относится к диизопропиламиду лития; MsCl относится к метансульфонилхлориду; MTBE относится к метил-трет-бутиловому эфиру; NCS относится к N-хлорсукцинимиду; NIS относится к N-иодсукцинимиду; MeMgBr относится к бромиду метилмагния; NMP относится к N-метил-2-пирролидону; $-\text{OAc}$ относится к ацетату; $-\text{OMs}$ относится к метансульфонату, также известному как мезилат; «мин» или «мин.» относится к минуте или минутам; N_2 относится к азоту; «насыщ.» или «насыщ» относится к «насыщенному»; «раст.» относится к раствору; $-\text{OTf}$ относится к трифторметансульфонату, также известному как трифлат; PCu_3 относится к трициклогексилфосфину; $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ относится к ацетату палладия(II); $\text{Pd}(\text{dba})_2$ относится к бис(добензилиденацетон)палладию(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ относится к трис(добензилиденацетон)дипалладию(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ относится к трис(добензилиденацетон)дипалладийхлороформ аддукту; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ относится к [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию(II); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ относится к комплексу 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном; PE относится к петролейному эфиру; K_3PO_4 относится к фосфату калия; RT относится к комнатной температуре; PPh_3 относится к трифенилфосфину; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ относится к тетраakis(трифенилфосфин)палладию(0); Ph относится к фенилу; NaH относится к гидриду натрия; TBAF относится к фториду-н-бутиламмония; TEA относится к триэтиламину; TFA относится к трифторуксусной кислоте; Tf_2O относится к ангидриду трифторметансульфо кислоты; ТГФ относится к тетрагидрофурану; TsCl относится к 4-толуолсульфонилхлориду; TMSCF_3 относится к (трифторметил)триметилсилану; TMSOTf относится к триметилсилилтрифторметансульфонату; $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ относится к ангидриду трифторметансульфоновой кислоты; $t_{(R)}$ относится к времени удерживания; Xantphos относится к 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантену; X-Phos относится к 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенилу; XPhos Pd G2 относится к хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладию(II); и XPhos Pd G4 относится к CAS # 1599466-81-5; ZnCl_2 относится к хлориду цинка.

На следующих схемах некоторые стереохимические центры оставлены без уточнения, а некоторые заместители опущены для наглядности, и это никоим образом не предназначено для ограничения объема представленных схем. Кроме того, отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть выделены или отделены

специалистом в данной области в любой удобной точке синтеза соединений по данному изобретению с применением таких методов, как технология селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Обозначения «изомер 1» и «изомер 2» относятся к соединениям, которые элюируются при хиральной хроматографии первым и вторым, соответственно, в условиях, описанных в данном документе, а в том случае, если хиральная хроматография проведена в начале синтеза, то такое же обозначение применяется к последующим промежуточным соединениям и примерам. Если при приготовлении проводят более одной хиральной хроматографии, то предусмотрены дополнительные обозначения А и В, где А относится к соединениям, которые элюируются первыми, и В для тех, которые элюируются вторыми. Например, «изомер 2А» относится к первым элюирующимся соединениям при хиральной хроматографии соединения, ранее обозначенного «изомер 2». Кроме того, промежуточные соединения, описанные на следующих схемах, содержат несколько защитных групп для азота или кислорода. Переменные защитные группы в каждом случае могут быть одинаковыми или различными, в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных преобразований, которые должны быть осуществлены. Условия защиты и снятия защиты хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в литературных источниках (см., например, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

На следующих схемах все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено выше. PG относится к защитной группе, разработанной для аминогруппы, такой как карбаматы и амиды, примером которой является защитная группа BOC. Такие защитные группы хорошо известны и изучены в данной области. Реагенты и исходные материалы обычно без труда доступны специалистам в данной области техники. Другие могут быть получены стандартными технологиями органической и гетероциклической химии, которые аналогичны синтезу известных структурно подобных соединений, а также способами, описанными в следующих способах получения и примерах, включая все новые способы. Промежуточные соединения и способы, используемые для синтеза соединений формулы (I), (II), (IIA) или (III), считаются включенными в данное описание.

Схема 1



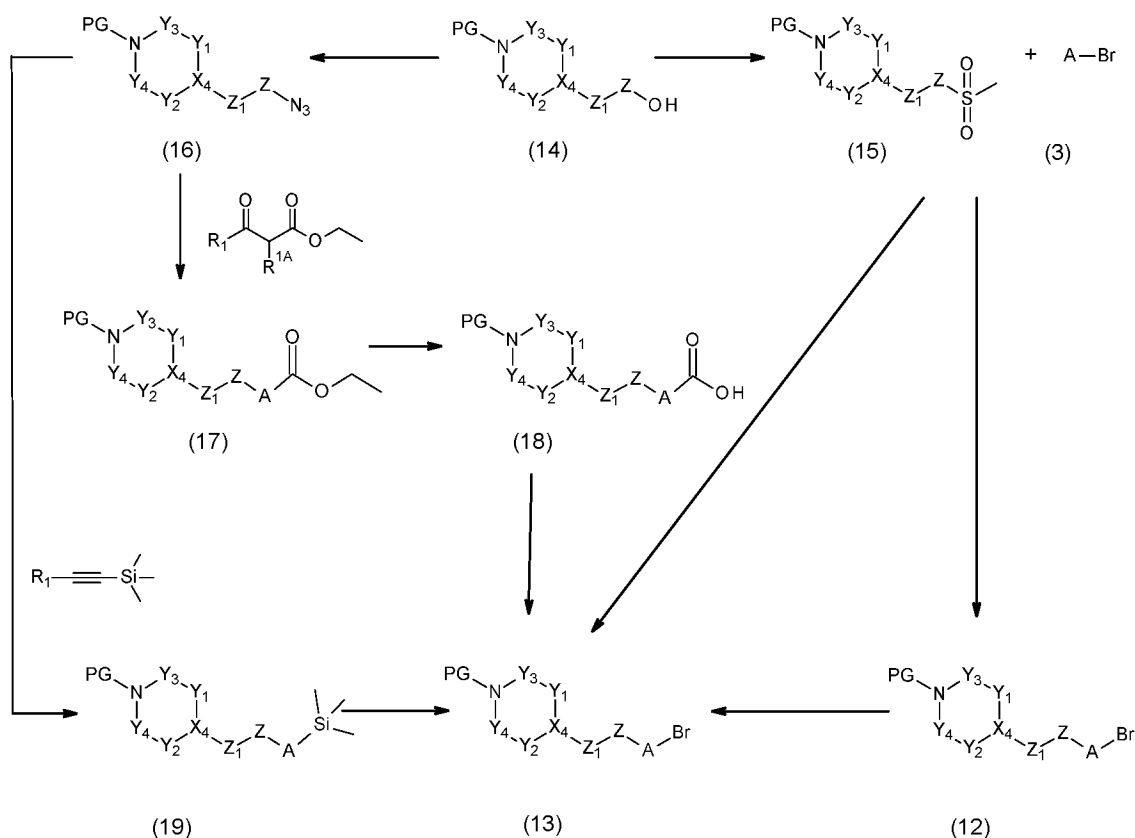
На схеме 1 показано получение соединений (4) и (8), после чего можно получать соединения 13 разными путями с дальнейшим преобразованием в соединения формулы (I). Специалисту в данной области будет понятно, что спирт (1) может вступать в реакцию с мезилхлоридом с получением мезилата (2), который может дополнительно взаимодействовать с (3) с получением (4). Посредством обработки соединения (4) с помощью LDA и соответствующего алкилирующего агента можно получить соединение (8). Альтернативно специалист в данной области может начинать с соединения (3), которое представляет собой замещенный бромид (3), который при взаимодействии с мезилатом (2) непосредственно приводит к получению соединения (8).

Соединение (8) также можно синтезировать по альтернативному пути, как показано на схеме 1. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что спирт (1) может вступать в реакцию в условиях Мицунобу с получением азид (5). Азид (5) может быть

конденсирован с бета-кетозфиром с получением сложного эфира триазола (6), который может подвергаться омылению с образованием карбоновой кислоты (7). Посредством обработки карбоновой кислоты (7) бромом в присутствии основания можно получить соединения (8).

На схеме 1 дополнительно показано получение соединений (12) и (13), которые будут дополнительно доведены до формулы (I). Специалист в данной области поймет, что с соединений (4) и (8) можно удалить защитные группы для получения (9) и (11), а при их взаимодействии с трифлатом (10) можно получить бромидные соединения (12) и (13). Соединение (12) может далее быть алкилировано с получением соединений (13). Специалисту в данной области будет понятно, что кетоновые соединения могут быть замещены трифлатными соединениями (10). Альтернативно при взаимодействии соединения (9) или (11) с соответствующим кетоном в условиях восстановительного аминирования может также получить соединения (12) или (13).

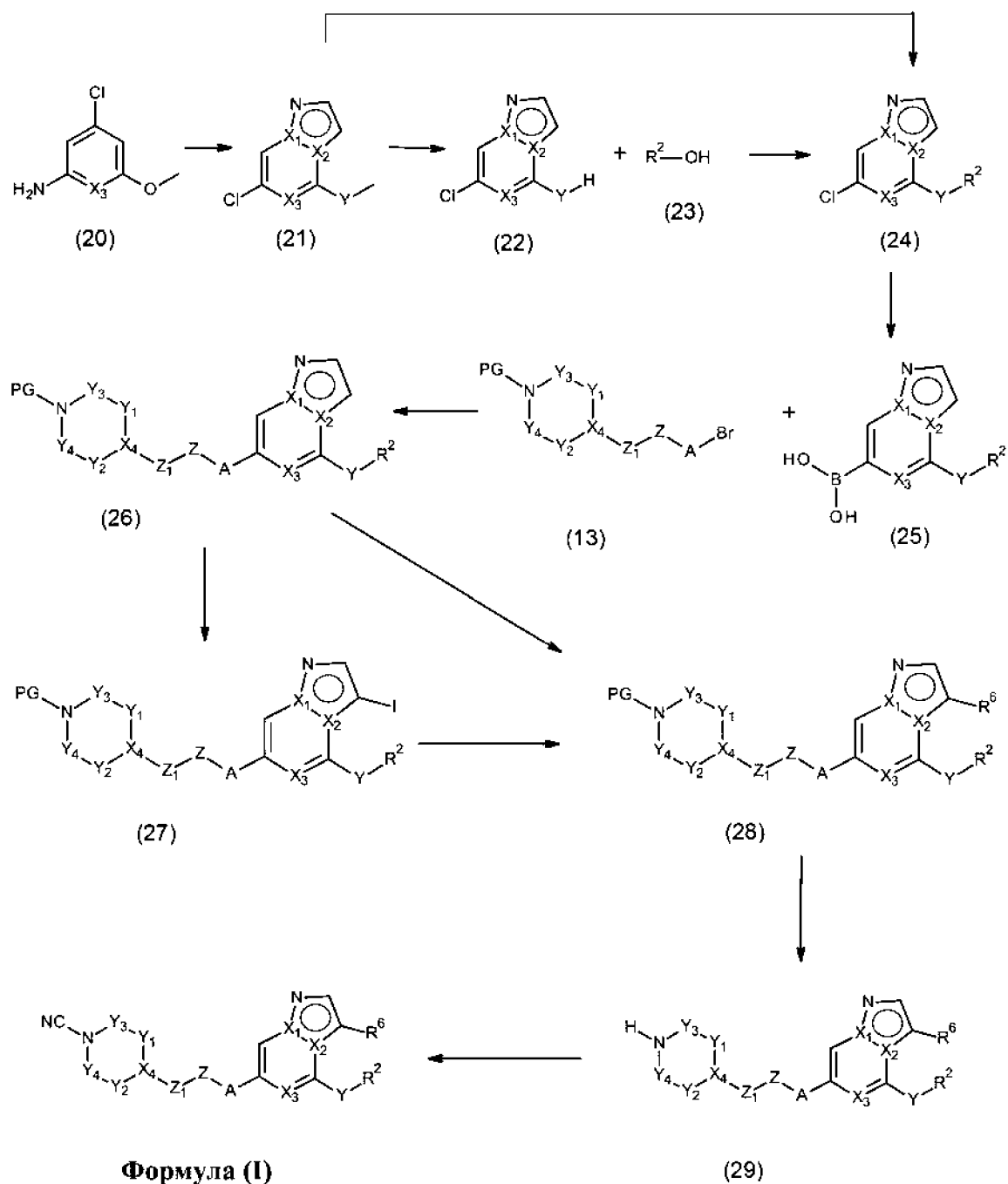
Схема 2



На схеме 2 представлен альтернативный способ получения соединений (12) и (13), которые будут дополнительно доведены до формулы (I). Специалисту в данной области

будет понятно, что спирт (14) может взаимодействовать с мезилхлоридом с образованием мезилата (15), который можно дополнительно подвергать реакции с соединением (3) с получением (12). Соединения (12) могут далее быть алкилированы для получения соединений (13). Альтернативно соединение (3), которое замещено, может взаимодействовать с (15) для непосредственного получения соединений (13).

Кроме того, соединение (13) также можно синтезировать альтернативными способами, как показано на схеме 2. Спирт (14) может вступать в реакцию в условиях Мицунобу с образованием азида (16). Азид (16) может быть конденсирован с бета-кетоефиром с получением сложного эфира триазола (17), который может подвергаться омылению с образованием карбоновой кислоты (18). Посредством обработки карбоновой кислоты (18) бромом в присутствии основания можно получить бромид (13). Альтернативно азид (16) может взаимодействовать с подходящим образом замещенным триметилсилилалкином с получением аналога триметилсилила (19). При взаимодействии (19) с NBS в присутствии диоксида кремния можно получить соединения (13). Схема 3

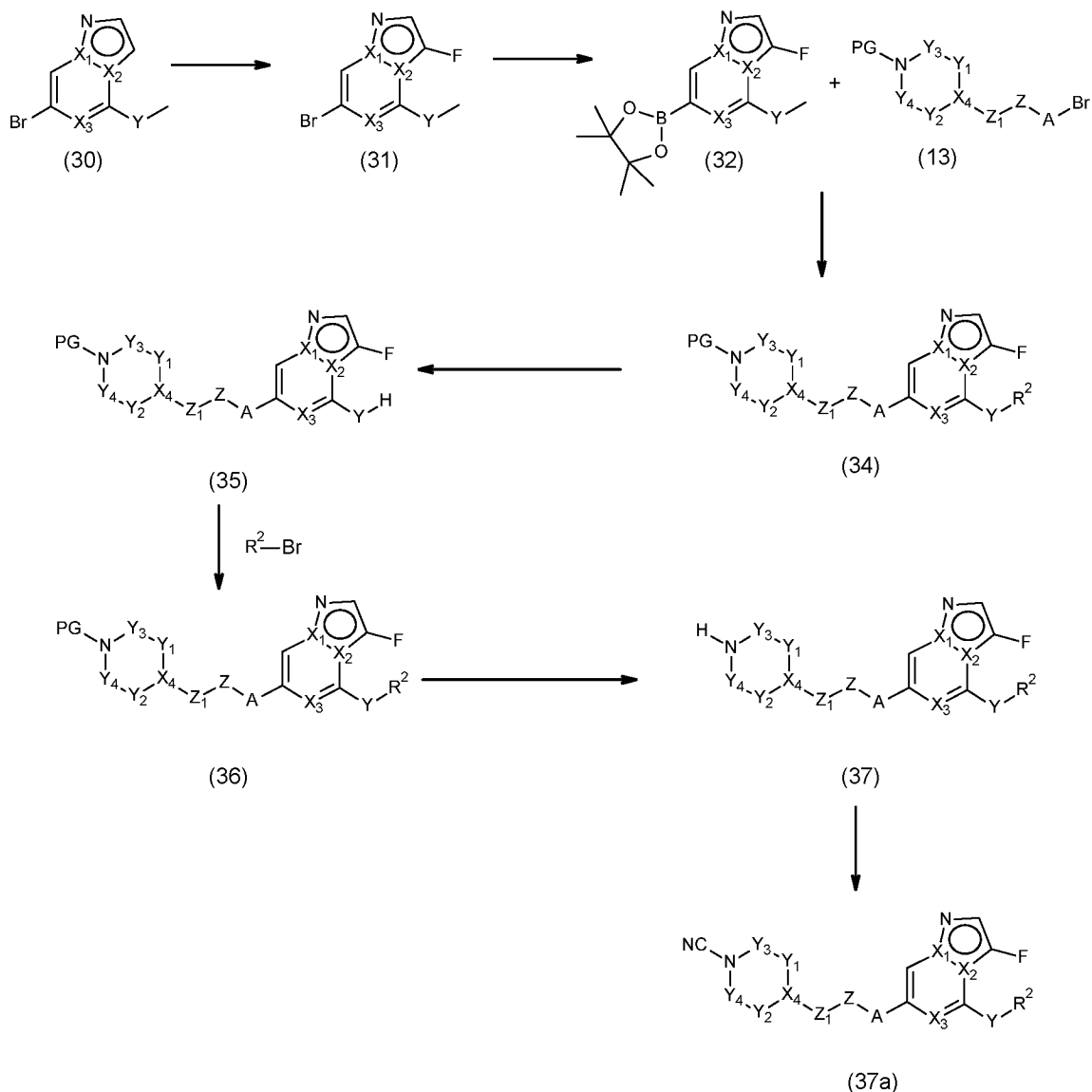


На схеме 3 показано получение соединений формулы (I). Взаимодействие (20) с хлорацетальдегидом приводит к получению гетероарилхлорида (21), который может быть деметилирован с получением (22). Соединение (22) может вступать в реакцию с спиртом (23) в условиях Мицунобу с образованием гетероарилхлорида (24), замещенного R^2 . Специалисту в данной области будет понятно, что в случае, когда R^2 представляет собой метил, нет необходимости деметилировать (22) для получения соединения (24), замещенного R^2 . Превращение гетероарилхлорида (24) в бороновую кислоту (25) достигается обработкой (24) бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе палладия. Можно проводить реакцию бороновой кислоты (25) с бромидом (13) для

получения соединений (26) посредством сочетания Сузуки. Иодирование соединений (26) в присутствии NIS приводит к получению (27), которое может быть дополнительно доведено до образования соединений (28), замещенных R⁶. Альтернативно, как известно специалисту в данной области, можно провести реакцию соединения (26) с такими реагентами, как NCS или NBS, с получением R⁶ в виде хлора или брома непосредственно, без стадии промежуточного иодирования, с получением соединения (28). С соединений (28) удаляют защитные группы с получением соединений (29). N-цианирование (29) приводит к получению N-цианоаминов формулы (I).

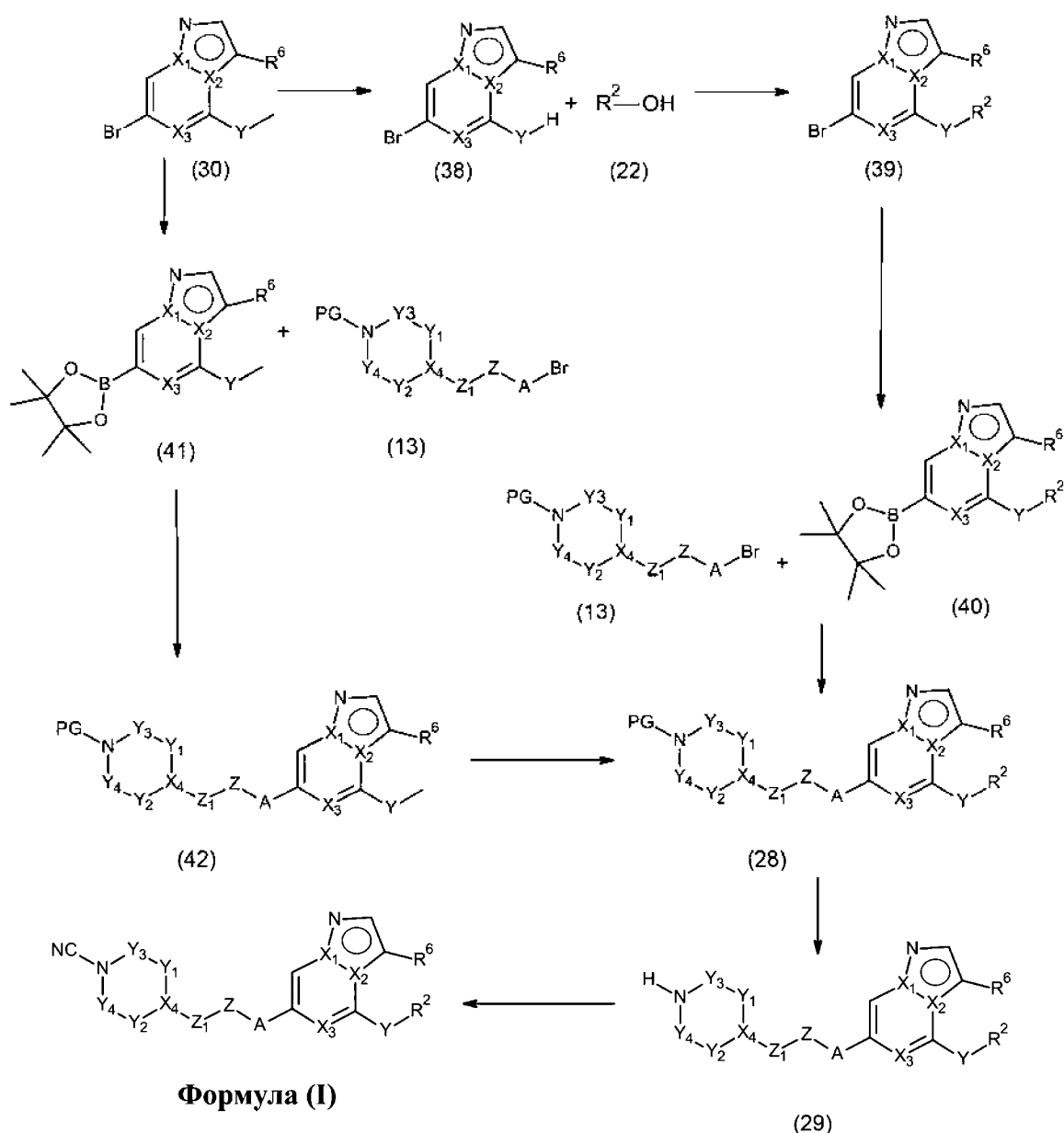
Альтернативно специалисту в данной области будет понятно, что до превращения (24) в бороновую кислоту (25) можно сначала иодировать соединения (24), затем проводить их реакцию с цианидом меди в DMF с получением гетероарилхлорида (24), замещенного R⁶. Далее гетероарилхлорид (24), замещенный R⁶, можно преобразовать в бороновую кислоту (25), замещенную R⁶, и провести ее реакцию с бромидом (13) с получением соединений (28). Удаление защитных групп с (28) с последующим N-цианированием приводит к получению N-цианоаминов формулы (I).

Схема 4



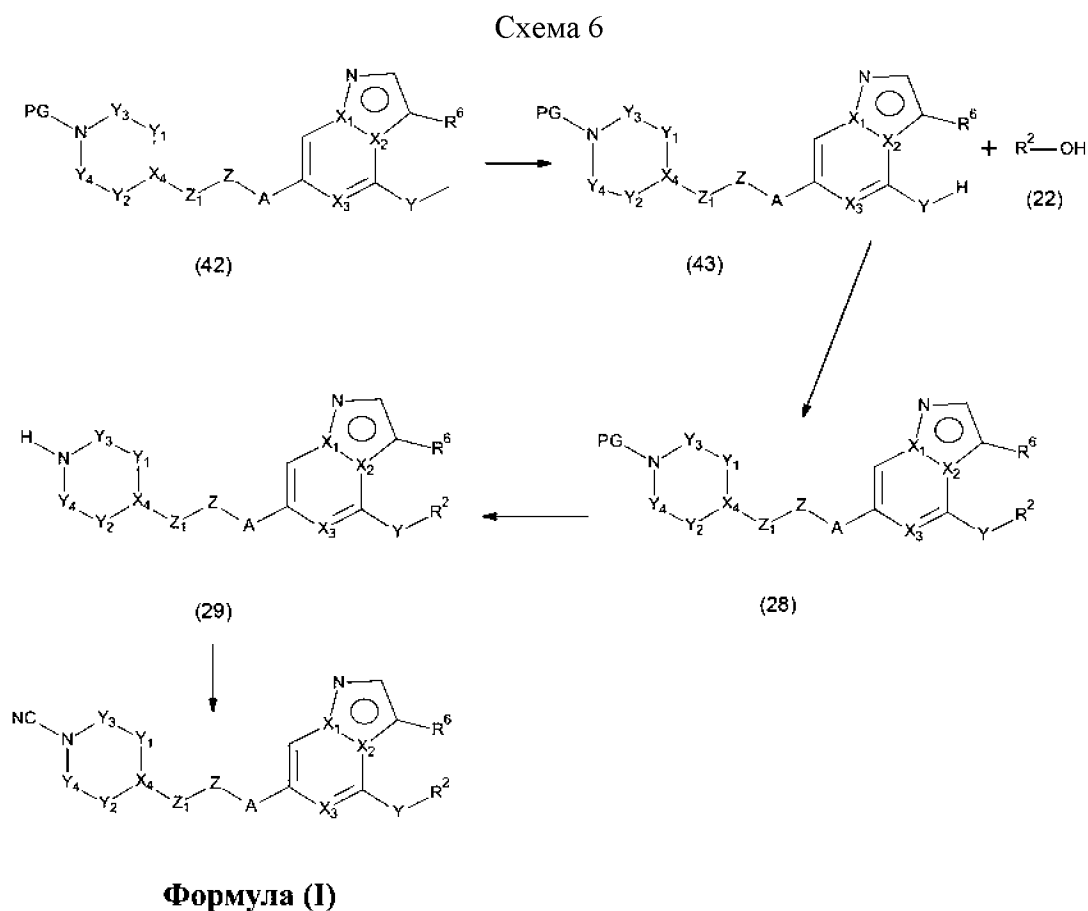
На схеме 4 показано получение соединений (37a). Посредством реакции соединения (30) в присутствии 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан-1,4-диниум тетрафторбората можно получить фторированный бициклический аналог соединения (31). Реакция (31) с бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе палладия приводит к получению боронатного эфира (32). Посредством взаимодействия (32) с бромидом (13) в присутствии катализатора на основе палладия можно получить соединение (34). Деметилирование соединения (34) водным раствором гидроксида натрия и додекан-1-тиолом приводит к получению гидроксидициклического аналога соединения (35). Алкилирование соединения (35) подходящим бромидом приводит к получению соединения (36). Удаление защитных групп с соединения (36) с последующим N-цианированием приводит к получению N-цианоаминов (37a).

Схема 5



На схеме 5 показан альтернативный способ получения цианоаминов формулы (I). Специалисту в данной области будет понятно, что соединения (30) могут быть деметилированы с получением (38). Можно проводить реакцию деметилированного соединения (38) со спиртом (22) в условиях реакции Мицунобу с получением бромидных соединений (39), замещенных R^2 . Альтернативно соединение (39) может быть алкилировано путем замещения R^2OH в соединении (22) соответствующим иодным аналогом R^2I в (22). Превращение бромида (39), замещенного R^2 , в боронатный эфир (40) можно осуществить обработкой соединения (39) бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе палладия. Реакция боронатного эфира (40) с соединением (13)

приводит к получению соединений (28) посредством сочетания Сузуки. Альтернативно специалисту в данной области будет понятно, что, как показано на схеме 5, метилированные соединения (30) можно сначала обработать бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе палладия с получением боронатного эфира (41). Можно проводить реакцию боронатного эфира (41) с соединением (13) с получением соединений (42) посредством сочетания Сузуки. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения (42) также представляют собой соединения (28), в которых R² представляет собой метил. Наконец, с соединений (28) можно удалить защитные группы с получением амина (29). N-цианилирование амина (29) приводит к получению N-цианоаминов формулы (I).



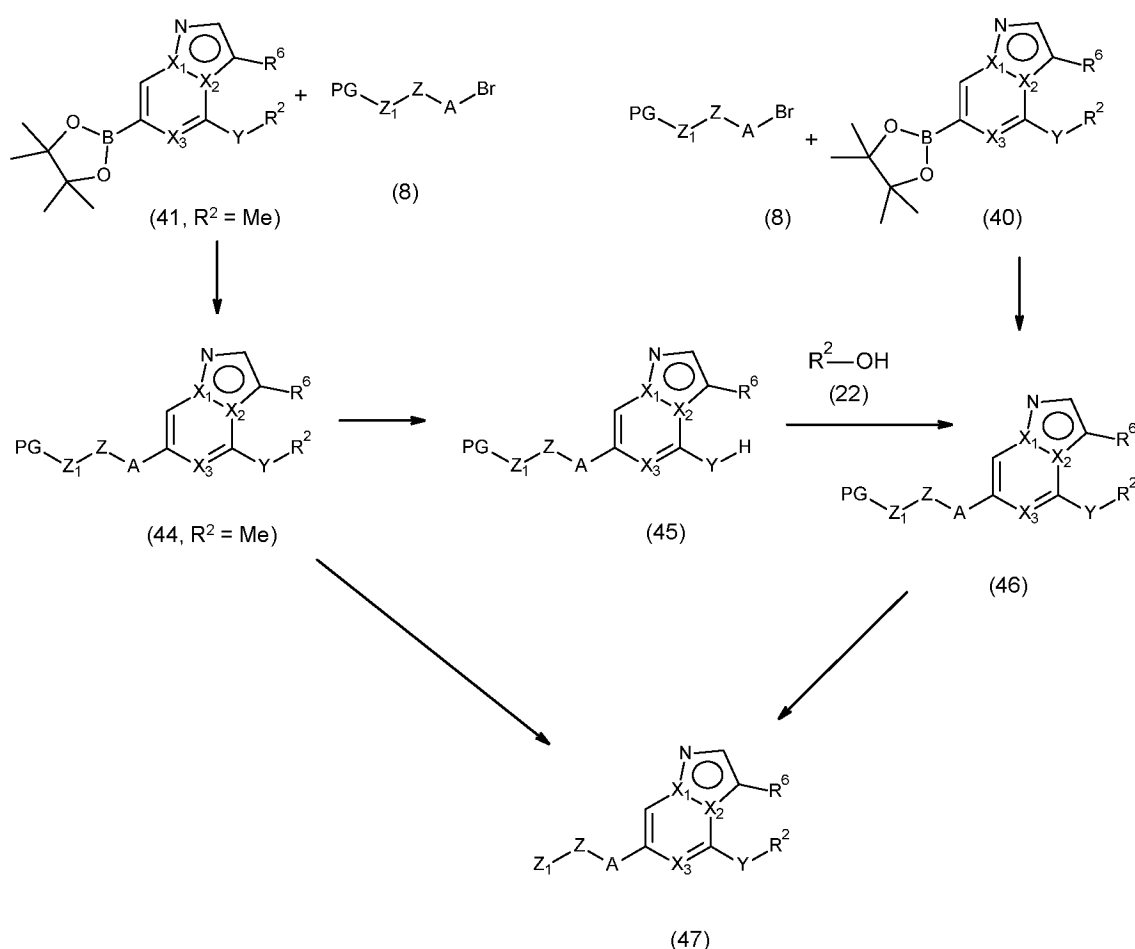
На схеме 6 показан альтернативный способ получения соединений формулы (I), начиная с соединений (42) из схемы 5 и соединений (28) из схем 3 и 5

где R² представляет собой метил. Соединения (42) деметируют с получением соединений (43), реакция которых со спиртом (22) в условиях Мицунобу приводит к получению соединений (28), замещенных R², где группа R² не является метилом. С соединений (28), замещенных R², можно удалить защитные группы с получением

соединения (29), а затем осуществить N-цианилирование с получением N-цианоаминов формулы (I).

Специалист в данной области может определить альтернативные реагенты, которые могут также приводить к получению соединений (28). Например, спирт (22) может быть преобразован в аналог трифлата ($R^2\text{-OTf}$) в (22), последующая реакция которого с соединениями (43) приводит к получению соединений (28). Кроме того, спиртовые соединения (43) могут быть сначала преобразованы в трифлатные соединения (35), последующая реакция которых с $R^2\text{-NH}_2$ -аналогами в (22) приводят к получению амин- R^2 -замещенных соединений (28).

Схема 7

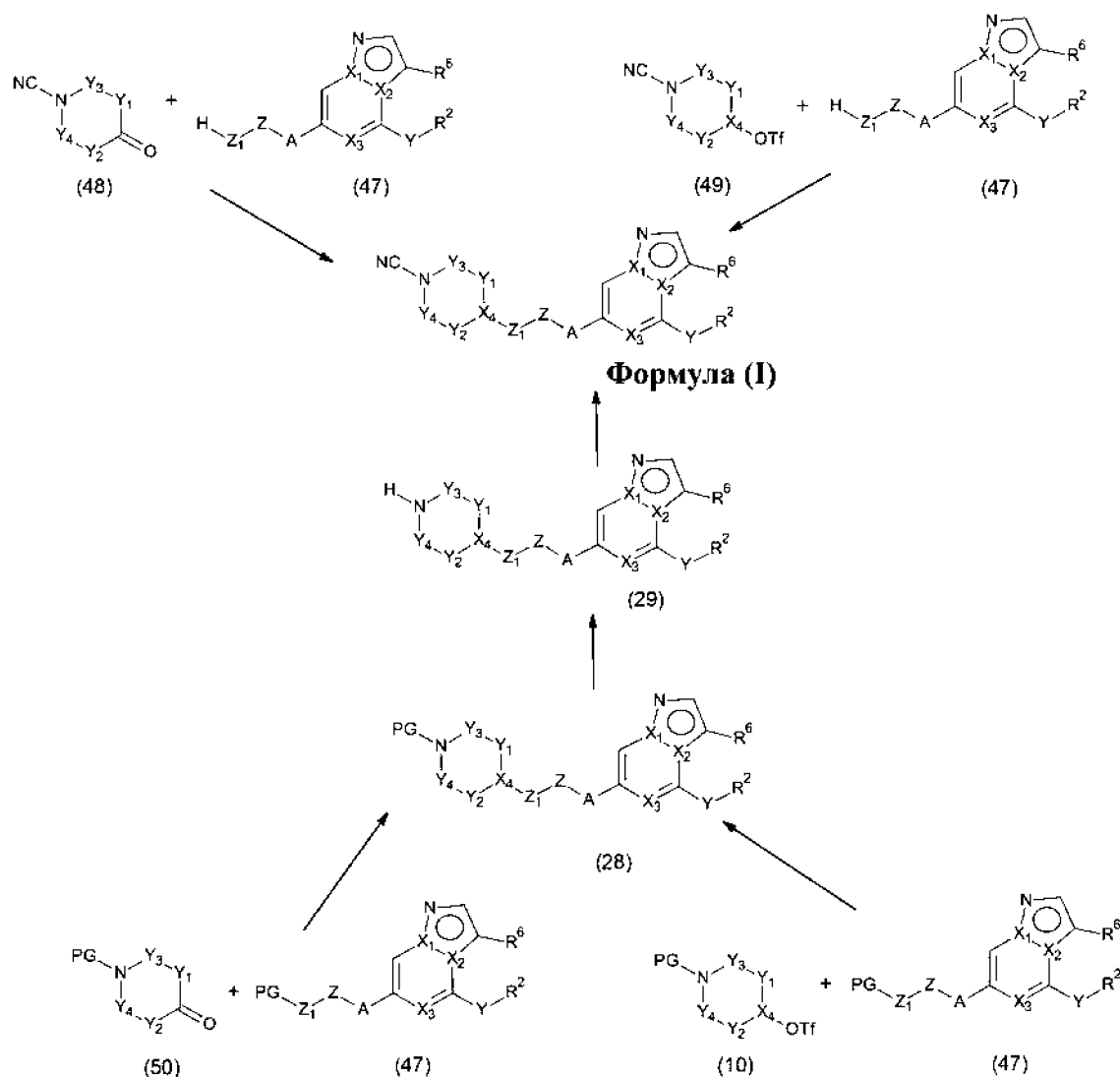


На схеме 7 показано получение соединений (47), которые далее преобразуют в цианоамины формулы (I) по схеме 8. Можно проводить реакцию боронатного эфира (40), полученного по схеме 5, с соединением (8) с получением соединений (46) посредством сочетания Сузуки. Альтернативно специалисту в данной области будет понятно, что можно проводить реакцию боронатного эфира (41), полученного по схеме 5, с соединением (8) с получением соединений (44) посредством сочетания Сузуки. Специалисту в данной области будет понятно, что в этих реакциях бороновая кислота (25), замещенная R^6 , полученная по схеме 3, может быть замещенной сложными

бороновыми эфирами (40) и (41). Соединения (44) могут быть деметилированы с получением соединений (45), которые в реакции со спиртом (22) в условиях Мицунобу позволяют получать соединения (46). Наконец, с соединений (44) или (46) могут быть удалены защитные группы с получением амина (47).

Специалисту в данной области будет понятно, что амин (47) также может быть получен путем замены соединений (8), замещенных R^1 , незамещенными соединениями (4), что приводит к получению амина (47), в котором группа А является незамещенной.

Схема 8

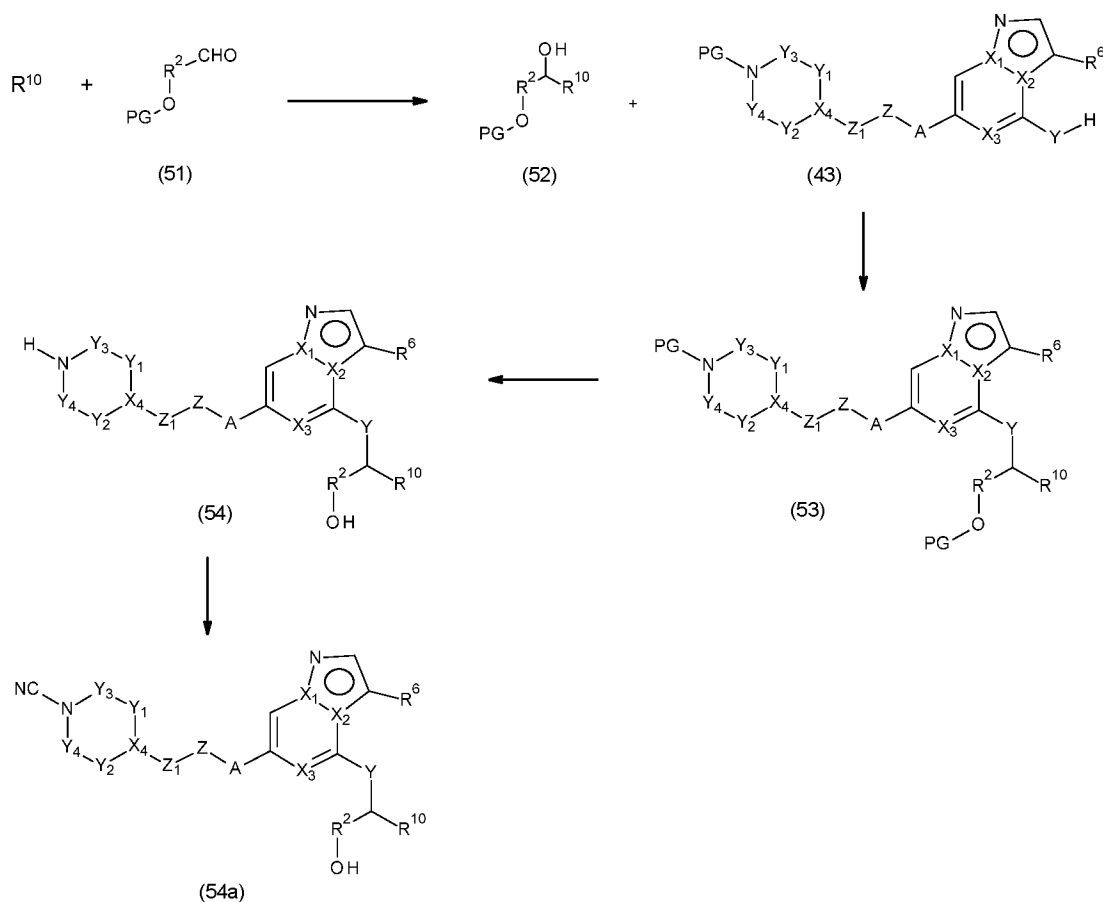


На схеме 8 показано получение соединений формулы (I). Восстановительное аминирование соединений (47), полученных по схеме 7, с кетоном (48) приводит к получению соединений формулы (I). Альтернативно алкилирование (47) трифлатом (49) приводит к получению соединений формулы (I). Специалисту в данной области будет

понятно, что мезилатные ($-\text{OMs}$) соединения (49) могут быть замещены трифлатными (49).

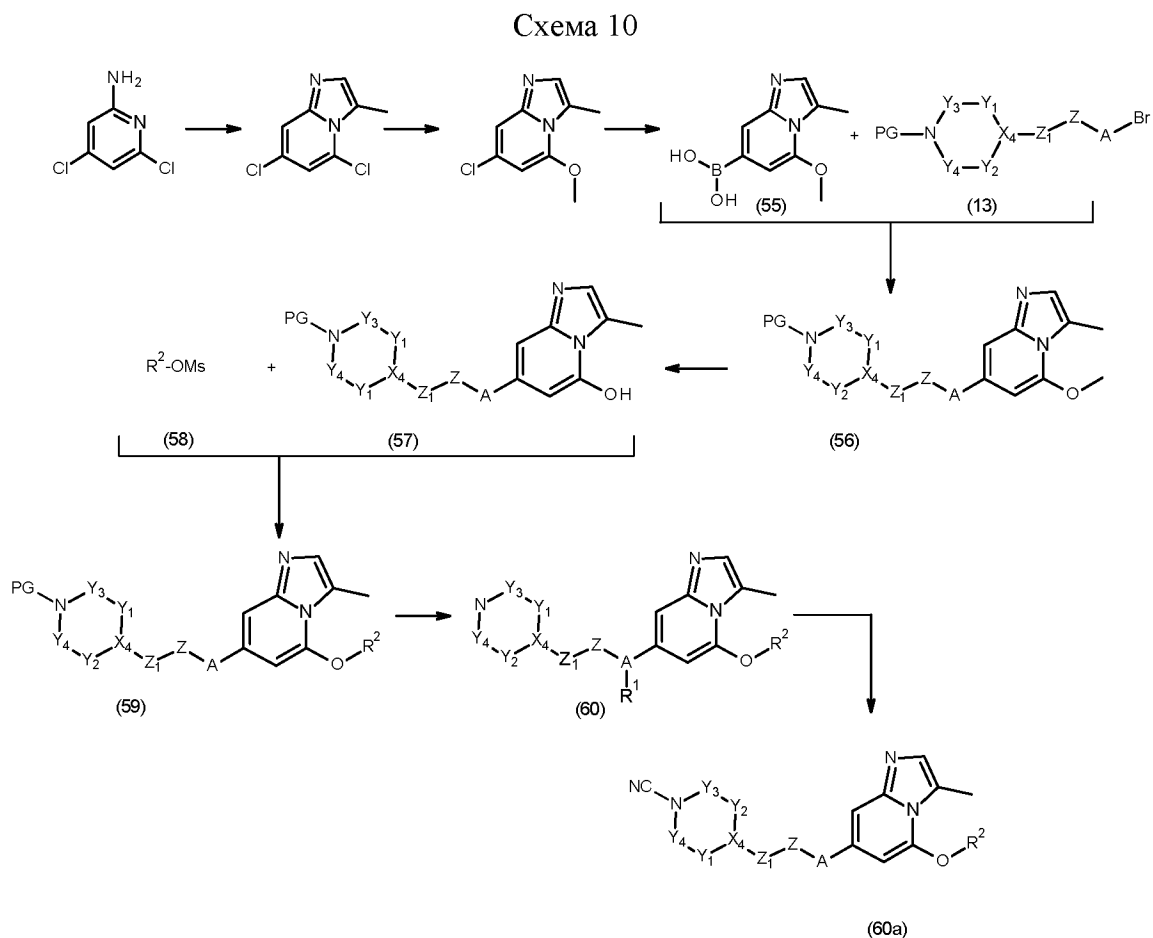
Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что вместо N-цианоаминов (48) и (49) также можно использовать N-защищенные кетоновые соединения (50) и трифлатные соединения (10). Восстановительное аминирование соединений (47), полученных по схеме 7, N-защищенным кетоном (50) приводит к получению N-защищенного соединения (28). Алкилирование соединений (47) N-защищенным трифлатом (10) также приводит к получению N-защищенного соединения (28). С защищенного соединения (28) могут быть удалены защитные группы с получением соединений (29), взаимодействие которых с бромистым цианом приводит к получению N-цианоаминов формулы (I).

Схема 9



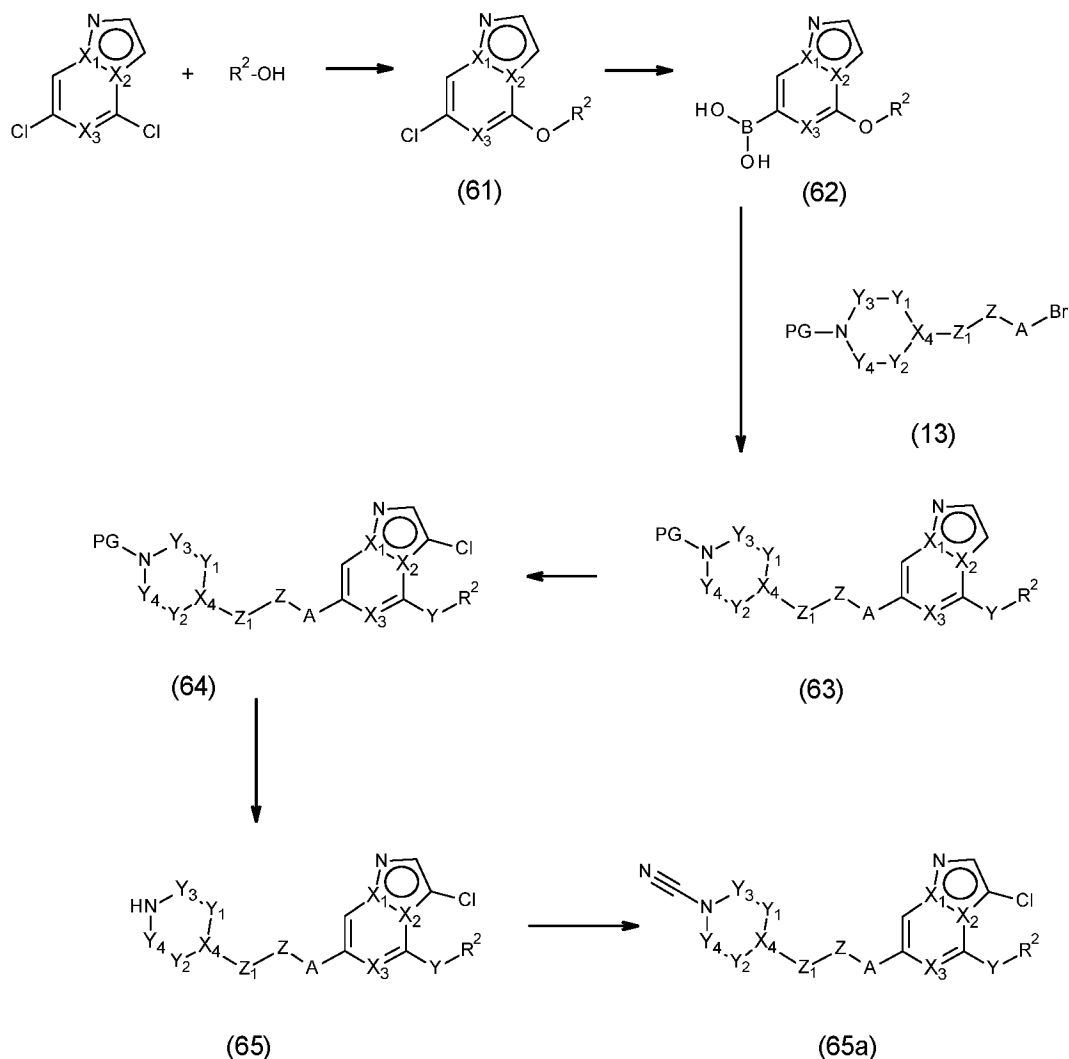
На схеме 9 показано получение соединений (54a). Соединения R^{10} , где R^{10} представляет собой 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, замещенный, без ограничений, галогеном, могут подвергаться обмену галогеном-магнием с такими реагентами, как $i\text{PrMgCl}$. Реакция полученного реагента Гриньяра с альдегидом (51) с TBDMS-защищенной спиртовой группой R^2 превращает альдегид в спирт (52). Для защиты спирта R^2 на этой стадии можно использовать защитные группы, отличные от

TBDMS. Реакция спирта (52) в условиях Мицунобу приводит к получению соединения (53). Посредством обработки (53) в кислых условиях можно получить соединение (54) с дважды удаленными защитными группами. Реакция (54) с бромистым цианом приводит к получению N-цианоаминов (54a).



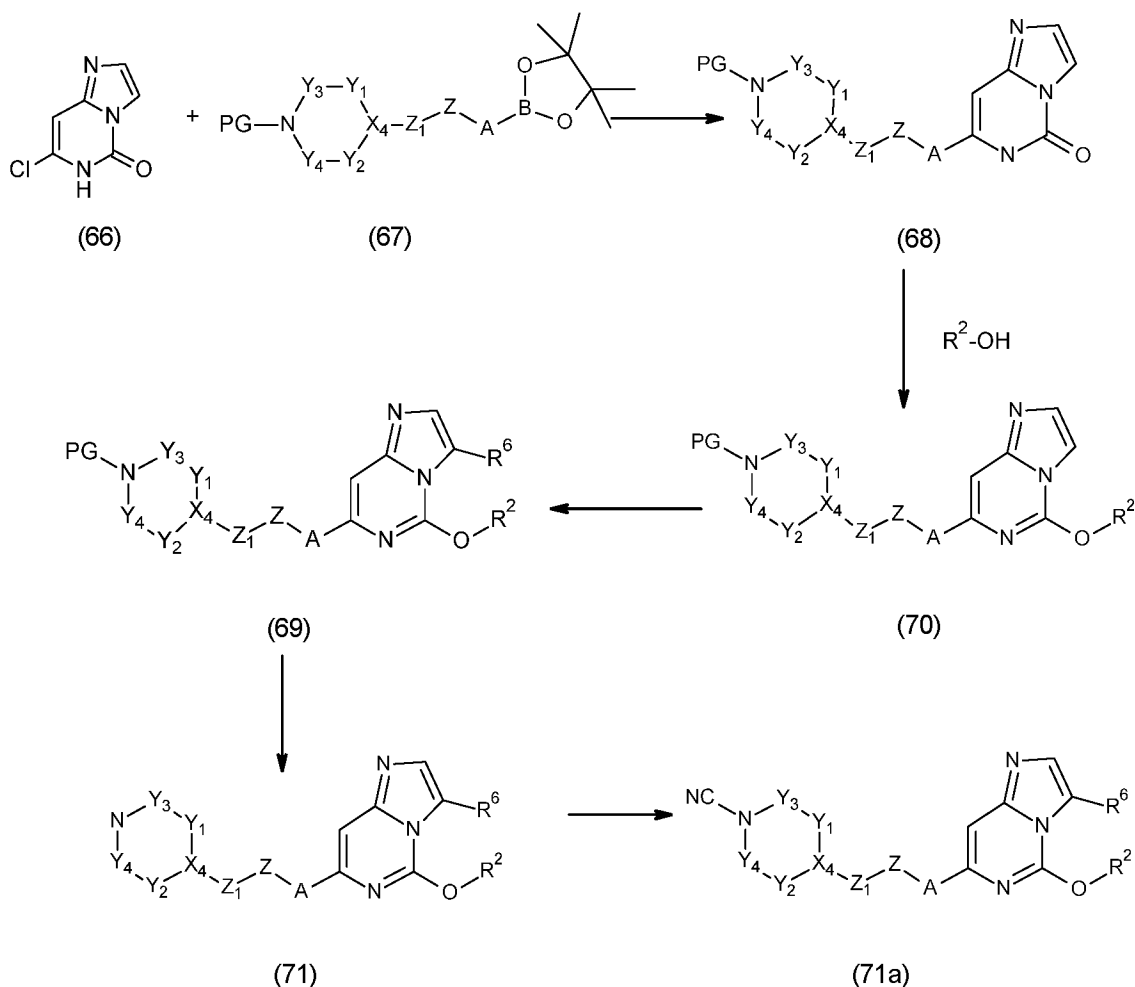
На схеме 10 показано получение соединений (60a). Проводят реакцию 4,6-дихлорпиридин-2-амина с раствором 2-бром-1,1-диметоксипропана, ранее обработанного водн. раствором HCl в EtOH, с получением 5,7-дихлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридина. Промежуточное соединение 5,7-дихлор обрабатывают метоксидом натрия с получением 7-хлор-5-метокси-3-метилимидазо [1,2-а] пиридина. Боронатный эфир (55) получают в реакции 7-хлор-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-а] пиридина с бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе Pd. Сочетание Сузуки боронатного эфира (55) с бромидом (56) приводит к получению соединения (57). Гидролиз (57) с использованием NaOH приводит к образованию гидроксисоединения (58). Алкилирование соединения (58) мезилатом (59) приводит к получению соединения (60). Удаление защитных групп с соединения (60) приводит к получению соединения (61), которое представляет собой бромистый циан для получения N-цианоаминов (60a).

Схема 11



На схеме 11 показано получение соединения (65a). Обработка R^2OH в присутствии основания с последующим добавлением 4,6-дихлорпиридин-2-амина приводит к получению соединения (61). Боронатный эфир (62) образован в реакции соединения (61) с бис(пинаколато)дибором в присутствии катализатора на основе Pd. Сочетание Сузуки боронатного эфира (62) и соединения (13) приводит к получению соединения (63). Посредством хлорирования соединения (63) с использованием 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона можно получить соединение (64), с которого затем удаляют защитные группы в кислых условиях с получением соединения (65). Последующая обработка соединения (65) бромистым цианом приводит к получению N-цианоаминов (65a).

Схема 12



На схеме 12 показано получение соединения (71a). Обработка 7-хлор-6H-имидазо[1,2-с] пиримидин-5-она боронатным эфиром (67) в присутствии катализатора на основе палладия приводит к получению (68). Реакция (68) в условиях Мицунобу приводит к получению (70). Галогенирование соединения (70) в присутствии NCS приводит к получению (69). Удаление защитных групп с соединения (69) приводит к получению (71). Посредством последующей обработки соединения (71) бромистым цианом можно получить соединения (71a).

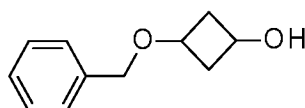
Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со способами получения и примерами с применением способов, хорошо известных и признанных в данной области техники. Подходящие условия реакции для стадий предложенных способов получения и примеров хорошо известны в данной области техники, и соответствующие замены растворителей и совместных реагентов входят в объем знаний специалистов в данной области техники. Специалистам в данной области также понятно, что синтетические промежуточные соединения при необходимости или по желанию могут быть выделены и/или очищены различными общеизвестными технологиями и что различные промежуточные соединения

часто можно использовать на следующих стадиях синтеза напрямую, с незначительной очисткой или без нее. В качестве иллюстрации, соединения из способов получения и примеров могут быть выделены, например, посредством очистки на силикагеле, выделены напрямую посредством фильтрования или кристаллизации. Кроме того, специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых случаях порядок, в котором вводят фрагменты, не является критичным. Конкретный порядок стадий, необходимых для получения соединений по данному изобретению, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной подвижности замещенных фрагментов, и он понятен опытному химику. Все заместители, если не указано иное, имеют значения, приведенные ранее, и все реагенты являются известными и признанными в данной области.

Способы получения и примеры

Способ 1 получения

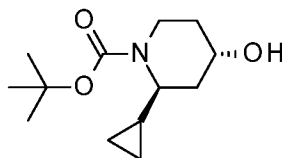
3-Бензилоксициклобутанол



Смесь 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (20 г, 113,5 ммоль) и NaBH_4 (4,29 г, 113,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят H_2O при 0°C , экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл), промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над Na_2O_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 98,9%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42–7,21 (м, 5H), 4,45(с, 2H), 3,93–3,85 (м, 1H), 3,71–3,62 (м, 1H), 2,82–2,63(м, 2H), 1,97–1,92(м, 2H).

Способ 2 получения

трет-Бутил (2S,4S)-2-циклопропил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

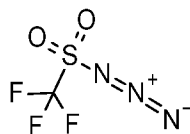


К гидрохлориду транс-2-циклопропилпиперидин-4-ола (3,00 г, 16,9 ммоль) в H_2O (15,00 мл) и DCM (15,00 мл) добавляют по частям NaOH (2,03 г, 50,7 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляют по частям Woc_2O (4,05 г, 18,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют H_2O (100 мл) и экстрагируют

EtOAc (2 x 120 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5 г, неочищенный продукт) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,69 (д, 1H), 3,98–3,79 (м, 2H), 3,40–3,33 (м, 1H), 2,99–2,85 (м, 1H), 1,94–1,74 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31–1,18 (м, 2H), 1,15–1,08 (м, 1H), 0,54–0,45 (м, 1H), 0,42–0,26 (м, 2H), 0,22–0,12 (м, 1H).

Способ 3 получения

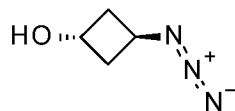
N-Диазо-1,1,1-трифторметансульфонамид



К раствору NaN₃ (9,22 г, 142 ммоль) и водорода тетра(бут-1-ил)аммония сульфата (481 мг, 1,42 ммоль) в дистиллированной H₂O (30 мл) при 0 °С медленно добавляют раствор (CF₃SO₂)₂O (8,00 г, 28,4 ммоль) в гептане (25 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1–2 ч при 0 °С. К реакционной смеси добавляют гептан (25 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют гептаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушат над гранулами NaOH. Органический слой сливают с осадка и раствор используют непосредственно в последующей реакции.

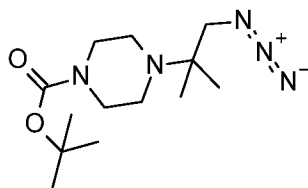
Способ 4 получения

(1r, 3r)-3-Азидоциклобутанол



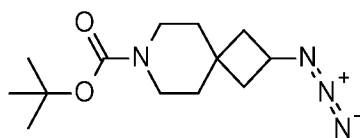
Раствор (1r, 3r)-3-аминоциклобутан-1-ола (1,23 г, 14,2 ммоль), NaHCO₃ (4,05 г, 48,2 ммоль) и CuSO₄ 5H₂O (1,77 г, 7,08 ммоль) в MeOH (15 мл) и H₂O (15 мл) (об./об.) обрабатывают свежеприготовленным маточным раствором N-диазо-1,1,1-трифторметансульфонамида в гептане (4,96 г, 28,3 ммоль). К реакционной смеси добавляют дополнительное количество MeOH с шагом 5 мл до получения однородной смеси (всего добавили 20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют EtOAc и слои разделяют. Экстрагировали водный слой EtOAc (3x). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме с получением темно-зеленого раствора. Предполагаемый количественный выход. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,05–2,31 (м, 4 H) 4,07–4,18 (м, 1 H) 4,29 (ус, 1 H) 5,14–5,32 (м, 1 H).

Способ 5 получения

трет-Бутил 4-(2-азидо-1,1-диметилэтил)пиперазин-1-карбоксилат

К перемешанному раствору *трет*-бутил 4-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (6,00 г, 23,22 ммоль) и DBU (4,24 г, 27,87 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляют по каплям DPPA (7,67 г, 27,89 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле элюируя PE : EtOAc (от 20 : 1 до 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 91,2%) в виде светло-желтого масла. ИЭР/МС m/z: 284,3 [M+H]⁺.

Способ 6 получения

трет-Бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

К *трет*-бутил 2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилату (10 г, 41,44 ммоль) и PPh₃ (15,22 г, 58,01 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляют по каплям DEAD (10,10 г, 58,01 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 °С, затем по каплям добавляют DPPA (13,68 г, 49,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, затем очищают хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 30 : 1 до 20 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (14,5 г, неочищенный продукт) в виде бесцветного масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,98–3,84 (м, 1H), 3,39–3,28 (м, 4H), 2,32–2,20 (м, 2H), 1,94–1,80 (м, 2H), 1,60–1,52 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 2-азидо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата, применяя подходящие реагенты и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций. DIAD может быть заменен DEAD.

Таблица 1

Способ получения №	Химическое название	Структура	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ
7 ¹	трет-Бутил 4-азидоазепан-1-карбоксилат		3,67–3,61 (м, 1H), 3,52–3,28 (м, 4H), 2,25–1,62 (м, 6H), 1,52 (с, 9H)
8 ²	трет-Бутил (3R)-3-азидопиперидин-1-карбоксилат		a
9	Цис-3-(азидоциклобутокси)метил бензол		2,44–2,27 (м, 4H), 4,16–4,08(м, 1H), 4,28–4,21(м, 1H), 4,41 (с, 2H), 7,39– 7,28 (м, 5H)
10	трет-Бутил (2S,4R)-4-азидо-2-циклопропилпиперидин-1-карбоксилат		a
11 ^{3, 4}	трет-Бутил (3R,4S)-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		4,89–4,82(м, 1H), 4,09–4,01 (м, 1H), 3,95–3,60 (м, 2H), 3,15 (дд, 2H), 1,90– 1,64 (м, 2H), 1,40 (с, 9H)
12 ^{4, 5}	трет-Бутил (3S,4S)-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		4,41–4,36 (м, 1H), 4,06–3,85 (м, 2H), 3,68–3,57 (м, 1H), 3,06–2,97 (м, 2H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,40 (с, 10H)
13 ^{6, 7}	трет-Бутил (3S,4R)-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		4,98–4,76 (м, 1H), 4,12–3,96 (м, 1H), 3,97–3,64 (м, 2H), 3,26–2,82 (м, 2H), 1,85–1,63 (м, 2H), 1,39 (с, 9)
14 ⁴	трет-Бутил (3R,4R)-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		4,63–4,24 (м, 1H), 4,09–3,83 (м, 2H), 3,80–3,55 (м, 1H), 3,20–2,84 (м, 2H), 2, 06–1,78 (м, 1H), 1,42–1,36 (м, 10H)

15 ⁴	трет-Бутил (3RS,4RS)- 4-азидо-3- метилпиперидин-1- карбоксилат		4,02–3,84 (м, 2H), 3,38–3,27 (м, 1H), 3,02–2,87(м, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,55– 1,37 (м, 12H), 1,06– 0,97 (м, 3H)
16 ^{4, 8}	трет-Бутил (3RS,4SR)- 4-азидо-3- метилпиперидин-1- карбоксилат		3,97–3,89 (м, 1H), 3,47–3,38 (м, 2H), 3,37–3,29 (м, 1H), 3,28–3,16 (м, 1H), 1,90–1,79 (м, 1H), 1,67–1,55 (м, 2H), 1,43–1,33 (м, 9H), 0,87 (д, 3H)

¹ Очистка препаративной ТСХ, РЕ : EtOAc (от 6 : 1 до 4 : 1)

² Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EtOAc (2 : 1).

³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией; колонка C18; элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O.

⁴ ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆).

⁵ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EA (20 : 1).

⁶ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EA (15 : 1).

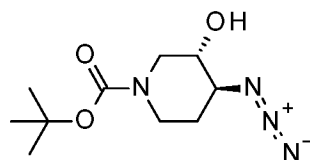
⁷ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆).

⁸ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ/EA (от 30 : 1 до 20 : 1).

^a Полученный материал использовали без дополнительной очистки.

Способ 17 получения

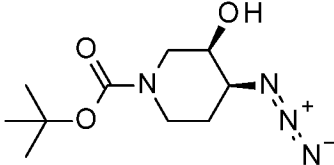
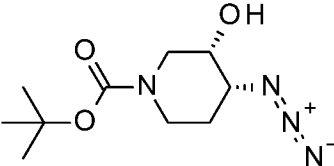
трет-Бутил (3S,4S)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

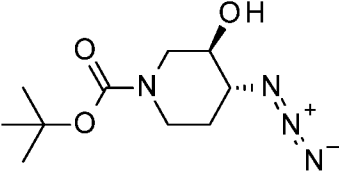


Имидазол-1-сульфонилазид (3,75 г, 21,63 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил (3S,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, 18,03 ммоль), K₂CO₃ (1,25 г, 9,02 ммоль) и CuSO₄·5H₂O (0,45 г, 1,80 ммоль) в MeOH (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят H₂O и смесь экстрагируют EA (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 300 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, неочищенный продукт) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,67 (д, 1H), 3,95–3,77 (м, 2H), 3,48–3,35 (м, 1H), 3,33–3,17 (м, 1H), 2,67 (д, 2H), 1,89–1,80 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,24–1,16 (м, 1H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для трет-бутил (3S,4S)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций. DIAD может быть заменен DEAD.

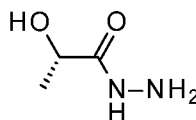
Таблица 2

Способ получения №	Химическое название	Структура	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆), δ
18	трет-Бутил (3R,4S)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		5,50–5,13 (м, 1H), 3,75–3,69 (м, 3H), 3,67–3,58 (м, 3H), 1,80–1,68 (м, 1H), 1,62–1,52 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).
19	трет-Бутил (3S,4R)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		5,39 (с, 1H), 4,17–4,03 (м, 1H), 3,68–3,62 (м, 1H), 3,38–3,30 (м, 4H), 1,80–1,69 (м, 1H), 1,63–1,53 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

20	трет-Бутил (3R,4R)- 4-азидо-3- гидроксипиперидин- 1-карбоксилат		5,58 (с, 1H), 3,98–3,86 (м, 1H), 3,85–3,75 (м, 1H), 3,43–3,34 (м, 1H), 3,33–3,19 (м, 1H), 2,66–2,57 (м, 1H), 1,89–1,76 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,28–1,11 (м, 2H).
----	--	--	---

Способ 21 получения

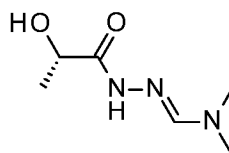
(2S)-2-Гидроксипропангидразид



Смесь этиллактата (3,00 г, 25,40 ммоль), гидразина гидрата (7,63 г, 152,37 ммоль, 80% в H₂O) и EtOH (10,00 мл) нагревают в течение 12 ч при 50 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, неочищенный продукт). Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z: 105,2 [M+H]⁺.

Способ 22 получения

(2S)-N-[(E)-диметиламинометиленамино]-2-гидроксипропанамида

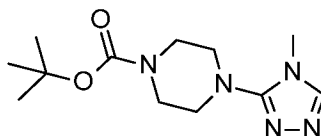


Смесь (2S)-2-гидроксипропангидразида (3,0 г, неочищенный продукт), (диметоксиметил) диметиламина (6,44 г, 43,22 ммоль) и i-PrOH (15 мл) нагревают при

50 °С в течение 5 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируют DCM : MeOH (от 10 : 1 до 8 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 62,1%) в виде твердого белого вещества. ИЭР/МС *m/z*: 160,2 [M+H]⁺.

Способ 23 получения

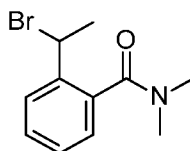
трет-Бутил 4-(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 1-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперазина (500 мг, 2,99 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляют ТЕА (605 мг, 5,98 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляют ВОС₂O (783 мг, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 15 минут. После охлаждения до комнатной температуры рН доводят до ~14 добавлением 19 Н NaOH (водн.). Смесь экстрагируют СНСl₃ : *i*PrOH — 3 : 1. Органические слои объединяют и промывают солевым раствором (с сохранением рН около 12), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (647 мг, 2,42 ммоль). ИЭР/МС *m/z*: 168,1 [M+2H-ВОС]⁺.

Способ 24 получения

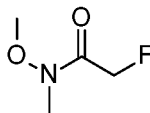
2-(1-Бромэтил)-N,N-диметилбензамид



Из реакционной колбы, содержащей 2-этил-N,N-диметилбензамид (0,81 г, 4,6 ммоль), AIBN (75 мг, 0,46 ммоль) и NBS (0,89 г, 5,0 ммоль), откачивают воздух и заполняют N₂ (3X). Добавляют ССl₄ (5 мл) и перемешивают реакционную смесь в течение 2 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют, нерастворимый материал промывают ССl₄ (2 x 10 мл), затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,8 г, 70%), которое использовали далее без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CdCl₃), δ 7,67 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 5,45 (м, 1H), 3,18 (3H), 2,91 (3H), 2,08 (3H).

Способ 25 получения

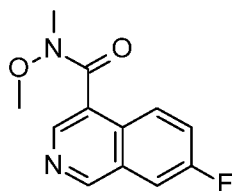
2-Фтор-N-метокси-N-метилацетамид



К N,O-диметилгидроксиламин гидрохлориду (3,68 г, 37,70 ммоль) в атмосфере N₂ добавляют DCM (40 мл) и охлаждают раствор до -10 °С. В реакционную смесь медленно добавляют 2М триметилалюминий в гексанах (2,72 г, 37,70 ммоль). После завершения добавления реакционной смеси позволяют нагреться до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. В отдельную колбу помещают этил-2-фторацетат (2,00 г, 18,85 ммоль) и DCM (20 мл) в атмосфере N₂ и охлаждают реакционную смесь до -10 °С. Затем раствор, полученный из триметилалюминия и N,O-диметилгидроксиламина, медленно переносят в реакционную смесь, содержащую этил-2-фторацетат, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакцию гасят медленным добавлением 1 М соли Рошеля (10 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч, разбавляют H₂O, слои разделяют и водный слой экстрагируют DCM (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла (1,6 г, 13 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,15 (м, 3H), 3,63 (с, 3H), 5,01 (д, J = 47,6 Гц, 2H).

Способ 26 получения

7-Фтор-N-метокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамид



К смеси 7-фторизохинолин-4-карбоновой кислоты (900 мг, 4,71 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (551 мг, 5,65 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляют DIEA (2,43 г, 18,8 ммоль). Раствор перемешивают в течение 5 мин с последующим добавлением по каплям 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксида (4,49 г, 14,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, разбавляют H₂O и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, 93,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,47 (ус, 6 H), 7,50–7,61 (м, 1 H), 7,65 (дд, J = 8,44, 2,20 Гц, 1 H), 7,97

(дд, J = 9,11, 5,07 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 9,26 (с, 1 H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 7-фтор-N-метокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамида, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакции.

Таблица 3

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
27 ¹	N-Метокси-N-метил-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамид		198,1
28	N-Метокси-N,5-диметилпиридазин-3-карбоксамид		a
29	5-Хлор-N-метокси-N-метилпиридазин-3-карбоксамид		b
30 ²	N,1-Диметокси-N-метилциклопропанкарбоксамид		160,2
31	N-Метокси-N,4-диметилизотиазол-5-карбоксамид		c
32 ³	N-Метокси-N-метил-2-(трифторметокси)ацетамид		188,1

33 ⁴	N-Метокси-N-метил-5-(трифторметокси)пиридин-3-карбоксамид		251,1
34	(4R)-N-Метокси-N,2,2-триметил-1,3-диоксолан-4-карбоксамид		e

¹ Вместо соли HCl используют O-диметилгидроксиламин. В качестве растворителя используют EtOAc.

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 10 : 1 до 4 : 1).

³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 10 : 1 до 1 : 1).

⁴ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 10 : 1 до 5 : 1).

^a Материал использовали далее на следующей стадии без характеристики.

^b ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,43 (ус, 3 H), 3,84 (ус, 3 H), 7,78 (ус, 1 H), 9,24 (ус, 1 H).

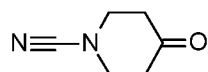
^c ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,59 (ус, 3 H), 3,37 (ус, 3 H), 3,79 (ус, 3 H), 8,30 (ус, 1 H).

^d использовали 2-(трифторметокси)ацетат натрия.

^e ¹H ЯМР (400 МГц, CdCl₃) δ 1,45 (с, 3 H) 1,51 (с, 3 H) 3,23 (с, 3 H) 3,73 (с, 3 H) 4,04–4,11 (м, 1 H) 4,24–4,33 (м, 1 H) 4,84–4,92 (м, 1 H).

Способ 35 получения

4-Оксопиперидин-1-карбонитрил

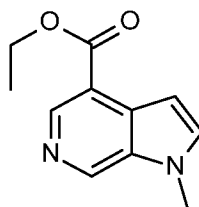


Раствор BrCN (256 мг, 2,42 ммоль) в DCM (3,00 мл) добавляют по каплям к перемешанной смеси 4-пиперидинона (200 мг, 2,02 ммоль) и NaHCO₃ (509 мг, 6,05 ммоль) в H₂O (4,50 мл) и DCM (1,50 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят добавлением H₂O (10 мл) и экстрагируют DCM (3x15 мл). Объединенные органические экстракты промывают нас. NaHCO₃ (3 x 5 мл) и солевым раствором (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением

указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (120 мг, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 3,54 (т, 4H), 2,47 (т, 4H).

Способ 36 получения

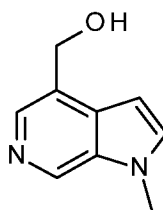
Этил 1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат



Смесь 4-бром-1-метилпирроло[2,3-с]пиридина (500 мг, 1 ммоль), диэтилоксалата (415 мг, 2,84 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (9,98 мг, 14,2 мкмоль) и N,N -диметилпиридина-4-амина (347 мг, 2,84 ммоль) в EtOH (327 мг, 7,11 ммоль) нагревали при 170 °С в течение 1 ч при облучении в микроволновом реакторе. Смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и промывают насыщ. водн. раствором NH_4Cl (10 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3 x 10 мл), и объединенные органические слои концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (265 мг, 54,8%). ИЭР/МС m/z : 205,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 37 получения

(1-Метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)метанол

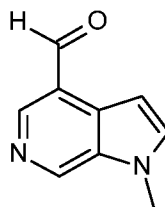


К раствору этил-1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (265 мг, 1,30 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78 °С добавляют 1 М раствор LiAlH_4 (73,9 мг, 1,95 ммоль) в Et_2O . Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин, затем дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют Et_2O и после охлаждения до 0 °С медленно добавляют H_2O (0,1 мл). Затем добавляют 15% водн. раствор NaOH (0,07 мл), а затем H_2O (0,2 мл) и нагревают смесь до комнатной температуры. После перемешивания в течение 15 мин добавляют MgSO_4 и перемешивают смесь в течение еще 15 мин. Твердые вещества удаляют фильтрацией, и фильтрат

концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 90,3%). ИЭР/МС m/z 163,1 $[M+H]^+$.

Способ 38 получения

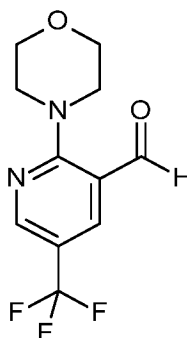
1-Метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-карбальдегид



К раствору (1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)метанола (190 мг, 1,17 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °С добавляют DMP (646 мг, 1,52 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляют DCM (10 мл) и промывают насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в воде, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 37%). ИЭР/МС m/z 161,1 $[M+H]^+$.

Способ 39 получения

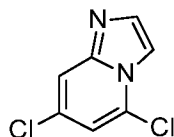
2-Морфолино-5-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегид



2-Хлор-5-(трифторметил)никотинальдегид (700 мг, 3,34 ммоль) и морфолин (291 мг, 3,34 ммоль) растворяют в EtOH (10 мл) и обрабатывают TEA (338 мг, 3,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 80 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют в вакууме и очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,7 г, 80%). ИЭР/МС m/z 261,1 $[M+H]^+$.

Способ 40 получения

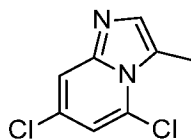
5,7-Дихлоримидазо[1,2-а]пиридин



В сосуд высокого давления емкостью 1 л помещают 4,6-дихлорпиридин-2-амин (100,00 г, 614 ммоль), NaHCO_3 (154,6 г, 1840 ммоль), хлорацетальдегид (180,5 г, 920 ммоль, 40% в воде) и *n*-BuOH (500 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (от 8 : 1 до 5 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (88 г, 76,7%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 187,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 41 получения

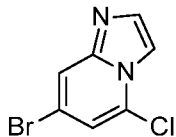
5,7-Дихлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин



К раствору 2-бром-1,1-диметоксипропана (16,84 г, 92 ммоль) в EtOH (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 добавляют 12 М HCl (33,55 г, 920 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры pH смеси доводят до около 8 с помощью NaHCO_3 (90,19 г, 1074 ммоль). Затем к реакционной смеси добавляют 4,6-дихлорпиридин-2-амин (5,0 г, 30,68 ммоль) и перемешивают смесь в течение ночи при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтруют и промывают осадок на фильтре с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью PE : EtOAc (10 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,5 г, 40,5%). ИЭР/МС m/z 201,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

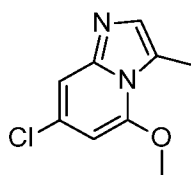
Следующее соединение получают по существу так же, как описано для 5,7-дихлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридина, применяя подходящие реагенты и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 4

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
42	7-Бром-5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 231,0/233,0

Способ 43 получения

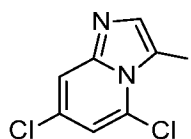
7-Хлор-5-метокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин



К 5,7-дихлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридину (1,5 г, 7,46 ммоль) в MeOH (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ добавляют NaOMe (4,03 г, 74,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 1 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют H₂O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,35 г, 92,0%). ИЭР/МС m/z 197,1 [M+H]⁺.

Способ 44 получения

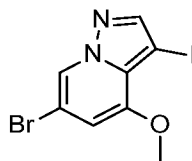
5,7-Дихлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин



К 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиридину (5,00 г, 26,73 ммоль) в DCM (50,00 мл) добавляют по частям NIS (12,03 г, 53,47 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем гасят добавлением H₂O (100 мл). Смесь экстрагируют DCM (3 x 50 мл), органические слои промывают солевым раствором (3 x 50 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества (12,0 г, неочищенный продукт). ИЭР/МС m/z 312,9 [M+H]⁺.

Способ 45 получения

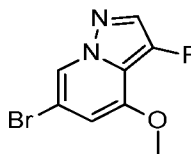
6-Бром-3-иод-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин



6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (0,41 г, 1,81 ммоль) и NIS (609 мг, 2,71 ммоль) растворяют в ACN (8 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя линейным градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, концентрируют в вакууме и объединяют с отфильтрованным твердым веществом с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 94,1%). ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 352,6/354,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 46 получения

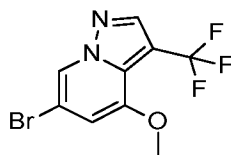
6-Бром-3-фтор-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин



Раствор 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (5 г, 22,02 ммоль) и 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazoniабисцикло[2.2.2]октан бис(тетрафторбората) (7,04 г, 22,021 ммоль) в ACN (50 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь разбавляют H_2O (50 мл), затем экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза, от 30% до 40% ACN в H_2O (0,1% FA), в течение 10 мин, с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 15,01%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (т, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 3,97(с, 3H).

Способ 47 получения

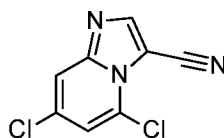
6-Бром-4-метокси-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Смесь 6-бром-3-иод-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (0,6 г, 1,7 ммоль), метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (0,5 г, 2,6 ммоль) и CuI (0,4 г, 2,1 ммоль) в DMF (6 мл) нагревают в течение 6 ч до 80 °С. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают нормально-фазовой хроматографией, элюируя линейным градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (0,125 г, 20%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 249,9 $[M+H]^+$.

Способ 48 получения

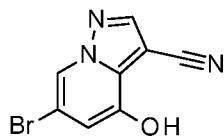
5,7-Дихлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



К 5,7-дихлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридину (11,00 г, 35,15 ммоль) в DMF (50,00 мл) добавляют по частям CuCN (6,30 г, 70,31 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры добавляют по каплям NH₄OH (100 мл) в течение 5 минут. Смесь разбавляют H₂O (300 мл), перемешивают в течение 2 ч, затем экстрагируют DCM (3 x 400 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (3 x 300 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 5 : 1 до 1 : 2), с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 47,0%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС m/z (³⁵Cl/³⁷Cl) 211,9/213,9 $[M+H]^+$.

Способ 49 получения

6-Бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

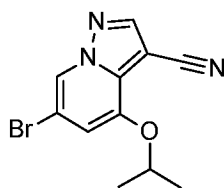


Перемешанный раствор 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (5,60 г, 22,22 ммоль) и NDM (5,39 г, 26,66 ммоль) в DMA (20,0 мл) обрабатывают NaOH

(5,33 г, 66,65 ммоль, 50% в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере N₂. Смесь разбавляют H₂O (200 мл), подкисляют концентрированным раствором HCl до pH 4–5 и экстрагируют EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (3 x 100 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (3 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,6 г, 90,7%) ИЭР/МС m/z 235,9/237,9 [M-H]⁻.

Способ 50 получения

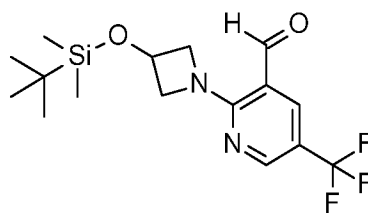
6-Бром-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (200 мг, 0,84 ммоль) и Cs₂CO₃ (410,63 мг, 1,26 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывают 2-иодпропаном (0,1 мл, 1 ммоль) и перемешивают в течение 7,5 ч. Реакционную смесь очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексанов : EtOAc (0–100%), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (174,2 мг, 0,62 ммоль, 74,02%). ИЭР/МС m/z 282,00 [M+H]⁺.

Способ 51 получения

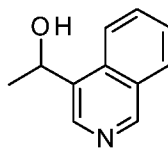
2-[3-[(трет-Бутил (диметил)силил)окси]азетидин-1-ил]-5-(трифторметил) пиридин - 3-карбальдегид



2-Хлор-5-(трифторметил)никотинальдегид (575 мг, 2,74 ммоль) и 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин (566 мг, 3,02 ммоль) растворяют в EtOH (8 мл) и обрабатывают NEt₃ (305 мг, 3,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (0,73 г, 2,03 ммоль, 74%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,90 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,50 (м, 2H), 4,08 (м, 2H), 0,91(с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Способ 52 получения

1-(4-Изохинолил)этанол

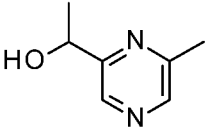
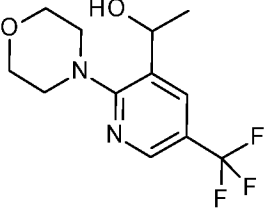
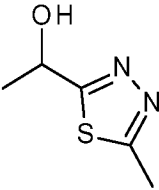
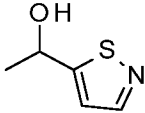
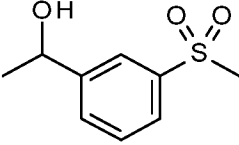
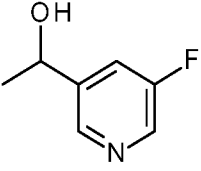
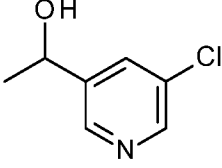
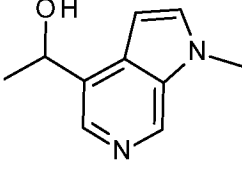
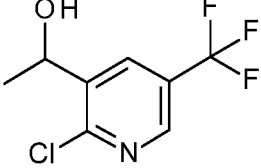


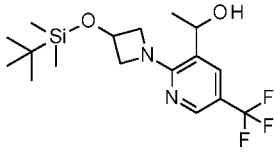
К раствору изохинолин-4-карбальдегида (500 мг, 3,18 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) при 0 °С добавляют 3 М бромидметилмагния (455 мг, 3,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 20 минут, дают нагреться до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl , экстрагируют EtOAc (3 x 30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 100% в гептане, с получением указанного в заголовке соединения. (540 мг, 98,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,73 (д, $J = 6,48$ Гц, 3H), 2,72 (ус, 1H), 5,59 (к, $J = 6,48$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J = 8,10, 7,00, 1,04$ Гц, 1H), 7,75 (ддд, $J = 8,47, 6,94, 1,34$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,07$ Гц, 1H), 8,18–8,22 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 9,15 (с, 1H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(4-изохинолил)этанола, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя температуру и времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 5

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
53	1-(1-Изопропилтриазол-4-ил)этанол		a
54	1-(2-Этилтриазол-4-ил)этанол		b
55	1-(3-Этилтриазол-4-ил)этанол		c

56	1-(6-Метилпиразин-2-ил)этанол		d
57	1-[2-Морфолино-5-(трифторметил)-3-пиридил]этанол		e
58	1-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанол		f
59	1-Изотиазол-5-илэтанол		g
60	1-(3-Метилсульфонилфенил)этанол		h
61	1-(5-Фтор-3-пиридил)этанол		i
62	1-(5-Хлор-3-пиридил)этанол		158,2
63	1-(1-Метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)этанол		177,1
64	1-[2-Хлор-5-(трифторметил)-3-пиридил]этанол		j

65	1-[2-[3-[трет-Бутил (диметил)силил]оксиазетидин-1- ил]-5-(трифторметил)-3- пиридил]этанол		k
----	--	--	---

^a ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,55–1,67 (м, 9H), 2,80 (ус, 1 H), 4,14 (к, J = 6,77 Гц, 1H), 4,84 (дт, J = 12,96, 6,36 Гц, 1H), 5,11 (к, J = 5,91 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H).

^b ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 1,35–1,46 (м, 6H), 4,37 (м, 2H), 4,81 (м, 1H), 5,30 (ус, 1H), 7,61 (ус, 1H).

^c ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 7,58 (с, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,95–4,85 (м, 1H), 4,50–4,32 (м, 2H), 1,56–1,38 (м, 6H).

^d ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 4,91–5,02 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,56 (уд, J = 6,36 Гц, 3H).

^e ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,57 (уд, J = 6,11 Гц, 3H), 3,24 (ус, 4H), 3,48 (ус, 1H), 3,87 (ус, 4H), 5,08–5,19 (м, 1H), 7,92 (ус, 1H), 8,51 (ус, 1H).

^f ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,66 (уд, J = 6,11 Гц, 3 H), 2,73–2,80 (м, 3 H), 2,97–3,27 (м, 1 H), 5,21–5,35 (м, 1 H).

^g ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41–8,29(м, 1H), 7,13–7,03 (м, 1H), 5,34–5,21(м, 1H), 1,62 (т,3H).

^h ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,55 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 3,08 (с, 3 H), 4,96–5,07 (м, 1 H), 7,52–7,61 (м, 1 H), 7,68 (ут, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,78–7,91 (м, 1 H), 7,96–8,01 (м, 1 H).

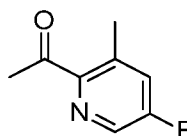
ⁱ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (т, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,62–7,39 (м, 1H), 4,99 (к, 1H), 2,82 (с, 1H), 1,53 (д, 3H).

^j ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,28 (м, 1H), 1,54 (д, 3H).

^k ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,39 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 1,50 (д, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Способ 66 получения

1-(5-Фтор-3-метил-2-пиридил)этанон

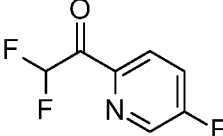
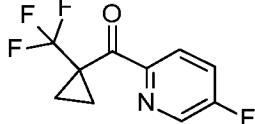
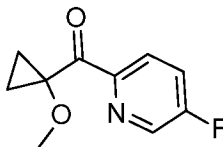
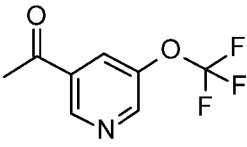


К 2-бром-5-фтор-3-метилпиридину (3 г, 15,8 ммоль) в толуоле (50 мл) по каплям добавляют *i*-PrMgCl (12 мл, 23,7 ммоль, 2 М в ТГФ) при комнатной температуре в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляют N-метокси-N-метилацетамид HCl (2,4 г, 23,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в

течение 2 ч, затем гасят добавлением H₂O (100 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 83%). ИЭР/МС *m/z* 154,1 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(5-фтор-3-метил-2-пиридил)этанона, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя температуру и времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 6

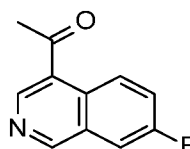
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
67	2,2-Дифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этанон		174,0 [M-H]
68	(5-Фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропил]метанон		233,8
69 ¹	(5-Фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метанон		196,1
70 ²	1-[5-(Трифторметокси)-3-пиридил]этанон		205,9

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EA (от 12 : 1 до 10 : 1).

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 20 : 1 до 4 : 1).

Способ 71 получения

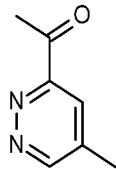
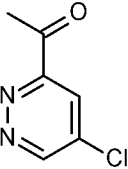
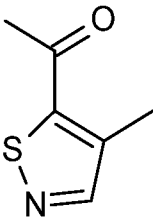
1-(7-Фтор-4-изохинолил)этанон



К раствору 7-фтор-N-метокси-N-метилизохинолин-4-карбоксамиды (500 мг, 2,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С по каплям добавляют раствор 3 М MeMgBr в Et₂O (255 мг, 2,13 ммоль, 0,71 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 20 мин, затем позволяют нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением насыщ. водн. раствора NH₄Cl. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенную органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (389 мг, 96,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,81 (с, 3 H), 7,59–7,67 (м, 2 H), 8,99 (дд, J = 9,11, 5,32 Гц, 1 H), 9,05 (с, 1 H), 9,33 (с, 1 H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(7-фтор-4-изохинолил)этанона, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя температуру и времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 7

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
72 ¹	1-(5-Метилпиразин-3-ил)этанон		a
73	1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этанон		b
74 ¹	1-(4-Метилизотиазол-5-ил)этанон		c

¹ Очистка флеш-хроматографией, элюирование от 0% до 100% EtOAc в гептане.

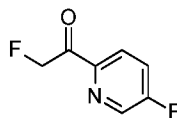
^a ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 2,42 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 7,96 (ус, 1H), 9,31 (ус, 1H).

^b ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 9,63 (ус, 1H), 8,26 (ус, 1H), 2,79 (ус, 3H).

^c ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,54 (ус, 3H), 2,60 (ус, 3H), 8,35 (ус, 1H).

Способ 75 получения

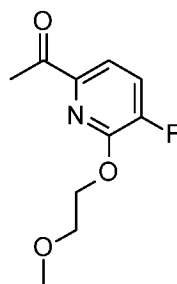
2-Фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этанон



Раствор 2-бром-5-фторпиридина (1,1 г, 6,3 ммоль) в толуоле (6 мл) охлаждают до -78 °С в атмосфере N₂, затем медленно добавляют раствор n-BuLi (0,44 г, 2,8 мл, 6,9 ммоль, 2,5 М в гексанах). Затем реакционную смесь перемешивают при -78 °С в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют 2-фтор-N-метокси-N-метилацетамид (0,83 г, 6,9 ммоль) в толуоле (2,0 мл). После перемешивания при -78 °С в течение 30 мин охлаждающую баню удаляют, реакцию гасят добавлением насыщ. водн. NH₄Cl и экстрагируют DCM. Органический слой промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,77 (д, J = 47,6 Гц, 2 H) 7,46–7,55 (м, 1 H) 8,05–8,12 (м, 1 H) 8,39–8,44 (м, 1 H)

Способ 76 получения

1-[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этанон

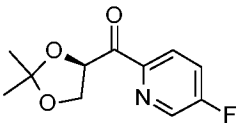


К 6-бром-3-фтор-2-(2-метоксиэтокси) пиридину (1,7 г, 6,80 ммоль) в ТГФ (50 мл, 617,2 ммоль) добавляют по каплям n-BuLi (2,72 мл, 6,80 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при -78 °С. Затем добавляют N-метокси-N-метилацетамид (2,10 г, 20,39 ммоль) и перемешивание продолжают в течение еще 1 ч при -78 °С. Реакцию гасят добавлением H₂O (50 мл) при -78 °С. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяют и промывают солевым раствором (3 x 50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 213,9 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-[5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этанона, применяя соответствующие реагенты и

оптимизируя температуру и времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

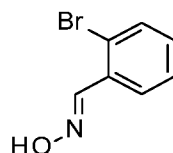
Таблица 8

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
77	[(4R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-(5-фтор-2-пиридил)метанон		a

^a ¹H ЯМР (400 МГц, CdCl₃) δ 1,43 (с, 3H) 1,47 (с, 3H) 3,92 (дд, $J = 8,56, 6,48$ Гц, 1H) 4,50–4,59 (м, 1H) 5,61–5,68 (м, 1H) 7,45–7,54 (м, 1H) 8,08–8,15 (м, 1H) 8,39–8,44 (м, 1H).

Способ 78 получения

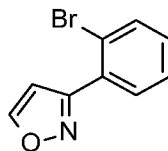
(1E)-2-Бромбензальдегидоксим



Смесь 2-бромбензальдегида (10 г, 54,05 ммоль) и NH₂OH·HCl (4,1 г, 59,45 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивают в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в EtOAc (100 мл) и промывают H₂O (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (12 г), которое использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 200/202 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,45–7,38 (м, 1H), 7,34 (тд, 1H).

Способ 79 получения

3-(2-Бромфенил)изоксазол

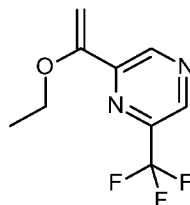


К перемешанному раствору (E)-N-[(2-бромфенил)метилен]гидроксиламина (5 г, 25,00 ммоль) и NCS (4,33 г, 32,49 ммоль) в CCl₄ (50 мл) добавляют по каплям карбид кальция (11,19 г, 175,00 ммоль) и H₂O (6,30 г, 349,93 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Суспензию фильтруют и осадок на фильтре промывают DCM (3 x 30 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме.

Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (12 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 62,50%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 224/226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 80 получения

2-(1-Этоксивинил)-6-(трифторметил)пиразин



К перемешанному раствору 2-хлор-6-(трифторметил)пиразина (2000 мг, 10,957 ммоль) и трибутил (1-этоксиэтенил)станнана (4748,68 мг, 13,148 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1266,16 мг, 1,096 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 80 °С. Смеси позволяют остыть до комнатной температуры, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 8 : 1 до 4 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,8 г, 75,29%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) δ 9,18–9,16 (м, 2H), 5,47–5,41 (м, 1H), 4,75–4,69 (м, 1H), 4,03 (к, 2H), 1,40 (т, 3H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-(1-этоксивинил)-6-(трифторметил)пиразина, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

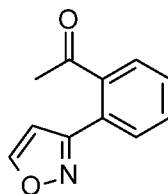
Таблица 9

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
81 ¹	3-[2-(1-Этоксивинил)фенил]изоксазол		216,1

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 20 : 1 до 5 : 1).

Способ 82 получения

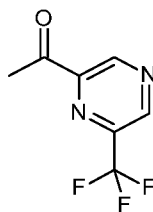
1-(2-Изоксазол-3-илфенил)этанон



К 3-[2-(1-этоксиэтилен)фенил]-1,2-оксазолу (2,20 г, 10,22 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют 4 М HCl в MeOH (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакцию гасят H₂O (100 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 × 100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (3 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,6 г, 83,6%). ИЭР/МС *m/z* 188,1 [M+H]⁺.

Способ 83 получения

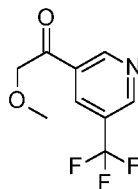
1-[6-(Трифторметил)пирозин-2-ил]этанон



Смесь 2-(1-этоксиэтилен)-6-(трифторметил)пирозина (1,20 г, 5,50 ммоль) и 12 М HCl (2,29 мл, 27,50 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали далее без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 9,45 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 2,67 (с, 3H).

Способ 84 получения

2-Метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этанон



Раствор *i*-PrMgCl (3,3 мл, 6,61 ммоль) добавляют по каплям в атмосфере N₂ при 0 °С к раствору 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (1,00 г, 4,42 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл). Раствор перемешивают в течение 1 ч при 50 °С в атмосфере N₂. К указанному выше раствору добавляют N-2-диметокси-N-метилацетамид (1,18 г, 8,86 ммоль) в сухом

ТГФ (1 мл) в атмосфере N₂ при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Остаток подкисляют до pH 6 концентрированным водным раствором HCl. Смесь разбавляют H₂O (50 мл), доводят pH до 11 твердым Na₂CO₃ и экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (3 x 50 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (5,00 г) применяют без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,38–9,30 (д, 1H), 9,14–9,05 (м, 1H), 8,56–8,48 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,55–3,53 (м, 3H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-метокси-1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанона, с использованием соответствующих реагентов и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 10

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
85	3,3,3-Трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)пропан-1-он		a
86 ¹	2-пиридил-[1-(трифторметил)циклопропил]метано н		216,1
87 ²	1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтанон		170,1
88	1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-(трифторметокси)этанон		b

¹ Вместо iPrMgCl используют 2,5 M BuLi. Реакцию проводят в толуоле при -78 °C.

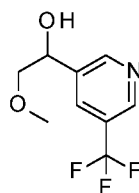
² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (12 : 1).

^a ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,83 (д, J = 47,6 Гц, 2H), 7,54–7,61 (м, 1H), 8,15 (дд, J = 8,68, 4,65 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H).

^b Полученный материал использовали без дополнительной очистки.

Способ 89 получения

2-Метокси-1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанол

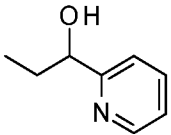
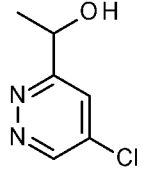
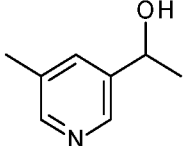
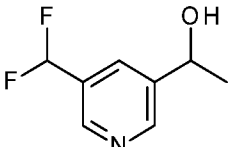
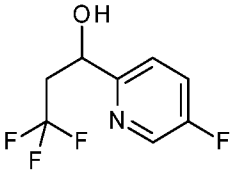
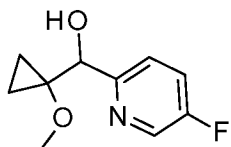
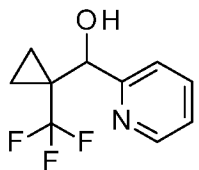
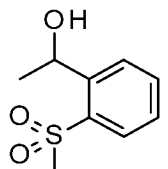
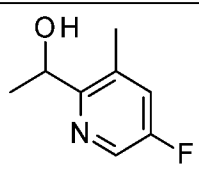


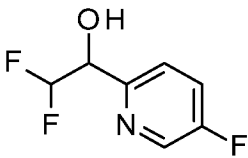
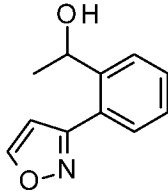
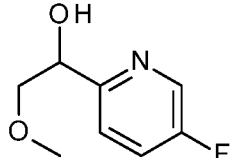
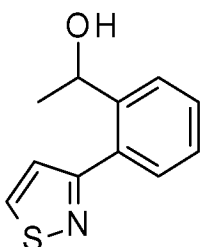
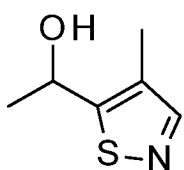
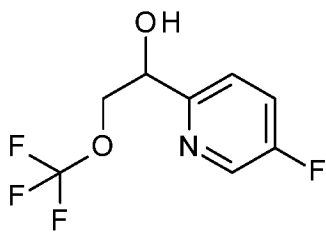
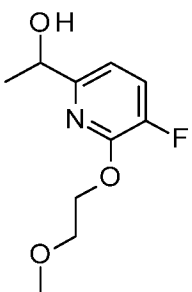
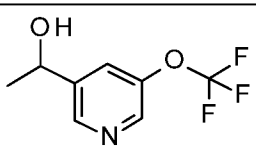
К перемешанной смеси 2-метокси-1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанона (5,00 г) в MeOH (20 мл) добавляют по частям NaBH₄ (860 мг, 22,73 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакцию гасят H₂O (5 мл) при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 10 : 1 до 2 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 9,91%) в виде желтой жидкости. ИЭР/МС m/z 222,0 [M+H]⁺.

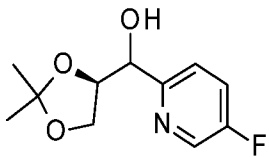
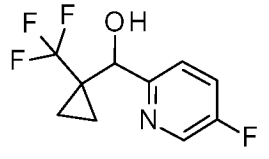
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-метокси-1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанола, с использованием соответствующих реагентов и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 11

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
90 ¹	1-(5-Метилпиридазин-3-ил)этанол		a
91 ¹	2-Фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этанол		b
92 ¹	1-(7-Фтор-4-изохинолил)этанол		c
93	1-[6-(Трифторметил)пирозин-2-ил]этанол		d

94	1-(2-Пиридил)пропан-1-ол		138,1
95	1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этанол		e
96	1-(5-Метил-3-пиридил)этанол		f
97	1-[5-(Дифторметил)-3-пиридил]этанол		g
98	3,3,3-Трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)пропан-1-ол		210,1
99	(5-Фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метанол		198,1
100 ²	2-Пиридил-[1-(трифторметил)циклопропил]метанол		218,0
101	1-(2-Метилсульфонилфенил)этанол		183,1 [M-OH] ⁺
102	1-(5-Фтор-3-метил-2-пиридил)этанол		156,1

103 ³	2,2-Дифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этанол		178,3
104 ⁴	1-(2-Изоксазол-3-илфенил)этанол		188,0 [M-H] ⁻
105	1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтанол		172,1
106	1-(2-Изотиазол-3-илфенил)этанол		h
107 ¹	1-(4-Метил-5-ил)этанол		i
108	1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-(трифторметокси)этанол		226,1
109	1-[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этанол		216,1
110	1-[5-(Трифторметокси)-3-пиридил]этанол		208,0

111	[(4R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-(5-фтор-2-пиридил)метанол		j
112	(5-Фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропил]метанол		236,0

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EtOAc в гептане.

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 6 : 1 до 2 : 1).

³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (9 : 1).

⁴ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (1 : 1).

⁵ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане.

^a ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 1,41 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 4,93 (кд, J = 6,56, 4,65 Гц, 1H), 5,59 (д, J = 4,65 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 0,98 Гц, 1H), 8,97 (д, J = 2,08 Гц, 1H).

^b ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,61 (дд, J = 47,2, 5,3 Гц, 2H) 5,02 (дт, J = 16,1, 5,3 Гц, 1H) 7,46–7,53 (м, 2H) 8,46 (с, 1H).

^c ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,73 (д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,42 (ус, 1H), 5,56 (к, J = 6,56 Гц, 1H), 7,50–7,57 (м, 1H), 7,61 (уд, J = 8,68 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 9,23, 5,20 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,13 (с, 1H).

^d ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 9,11 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 5,82 (д, 1H), 4,95–4,88 (м, 1H), 1,44 (д, 3H).

Полученный материал использовали без дополнительной очистки.

^f ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,51 (уд, J = 6,11 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,75–2,90 (м, 1H), 4,87–4,97 (м, 1H), 7,55 (ус, 1H), 8,31 (ус, 1H), 8,36 (ус, 1H).

^g ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56 (уд, J = 6,24 Гц, 3H), 2,54 (ус, 1H), 5,04 (к, J = 5,79 Гц, 1H), 6,72 (т, J = 55,8 Гц, 1H), 7,91 (ус, 1H), 8,65 (ус, 1H), 8,72 (ус, 1H).

^h ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,55 (д, J = 6,6 Гц, 3H) 4,95 (к, J = 6,6 Гц, 1H) 7,37–7,46 (м, 1H) 7,46–7,52 (м, 2H) 7,53–7,59 (м, 1H) 7,66 (уд, J = 7,58 Гц, 1H) 8,79 (д, J =

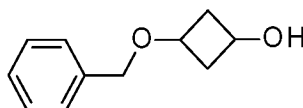
4,65 Гц, 1H).

^1H ЯМР (400 МГц, CdCl_2) δ 2,54–2,58 (м, 3H), 2,61–2,64 (м, 3H), 3,39 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 8,37 (ус, 1H).

^1H ЯМР (400 МГц, CdCl_2) δ 1,35 (с, 3H) 1,44 (с, 3H) 3,92–3,98 (м, 1H) 4,00–4,07 (м, 1H) 4,40–4,47 (м, 1H) 4,76–4,80 (м, 1H) 7,42–7,55 (м, 2H) 8,41–8,46 (м, 1H)

Способ 113 получения

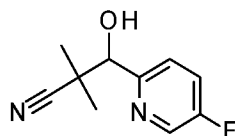
цис-3-Бензилоксициклобутанол



Смесь 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (20 г, 113,5 ммоль) и NaBH_4 (4,29 г, 113,5 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят H_2O при 0 °С, экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл), промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 г, 98,9%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42–7,21 (м, 5H), 4,45(с, 2H), 3,93–3,85 (м, 1H), 3,71–3,62 (м, 1H), 2,82–2,63(м, 2H), 1,97–1,92(м, 2H).

Способ 114 получения

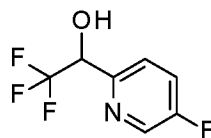
3-(5-Фтор-2-пиридил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропаннитрил



Диизопропиламид лития в ТГФ (2,57 г, 24,0 ммоль, 2М в ТГФ) медленно добавляют в охлажденный раствор изобутиронитрила (1,66 г, 24,0 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают при -78 °С в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси медленно добавляют 5-фторпириколинальдегид (2,00 г, 16,0 ммоль) в ТГФ (6 мл). После перемешивания в течение еще одного часа реакционной смеси позволяют нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl , экстрагируют EtOAc , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают фазовой флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 51,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CdCl_2) δ 8,46 (с, 1H), 7,55–7,47 (м, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,54 (ус, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,21 (с, 3H).

Способ 115 получения

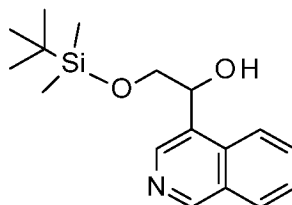
2,2,2-Трифтор-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол



К 5-фторпиридин-2-карбальдегиду (2 г, 15,99 ммоль) и TMSCF_3 (3,41 г, 23,98 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) добавляют по каплям TBAF (3,20 мл, 3,200 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в PE, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2 г, 64,12%). ИЭР/МС m/z 196,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 116 получения

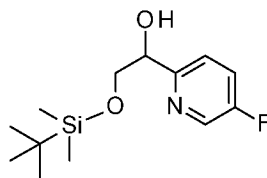
2-[трет-Бутил(диметил)силил]окси-1-(4-изохинолил)этанол



К 4-бромизохинолину (2,00 г, 9,61 ммоль), растворенному в ТГФ (8 мл), в атмосфере N_2 добавляют по каплям 2М изопропилмагнийхлорид (1,48 г, 14,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляют по каплям 2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегид (3,35 г, 19,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасят насыщ. водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагируют EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 100% EtOAc в гептане. Выделенный материал дополнительно очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 20% DCM в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения, которое загрязнено изохинолиновым побочным продуктом (400 мг, 13,7%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,07 (с, 6H), 0,93 (с, 9H), 3,72–3,91 (м, 1H), 3,99 (дд, $J = 10,27, 3,42$ Гц, 1H), 5,47 (дд, $J = 8,38, 3,36$ Гц, 1H), 7,58–7,78 (м, 7H), 7,84 (д, $J = 8,31$ Гц, 2H), 7,96–8,04 (м, 2H), 8,12 (д, $J = 8,44$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J = 5,62$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,27 (с, 1H).

Способ 117 получения

2-[(*tert*-Бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол



К перемешанному раствору 2-бром-5-фторпиридина (1,2 г, 6,82 ммоль) в толуоле (10,00 мл) добавляют по каплям раствор *i*-PrMgCl (5,11 мл, 10,23 ммоль, 2 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N₂. В течение 10 мин при 0 °С к смеси добавляют по каплям 2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]ацетальдегид (1,78 г, 10,23 ммоль). Перемешивают смесь в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь гасят H₂O и экстрагируют EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 10 : 1 до 5 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 22,69%) в виде бесцветного масла. ИЭР/МС *m/z* 272,2 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 12

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
118	2-[(<i>трет</i> -бутил(диметил)силил)окси]-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этанол		322,1
119 ¹	2-[(<i>трет</i> -бутил(диметил)силил)окси]-1-(3,5-дифтор-2-пиридил)этанол		290,1

120	3-[<i>трет</i> - Бутил(диметил)силил]окси-1- (5-фтор-2-пиридил)пропан-1- ол		286,2
121 ²	2-[<i>трет</i> - Бутил(диметил)силил]окси-1- (5-хлор-2-пиридил)этанол		288,1
122	Циклопропил-(5-фтор-2- пиридил)метанол		150,0 [M-OH] ⁺
123	(1-Фторциклопропил)-(5- фтор-2-пиридил)метанол		a
124 ³	2-[<i>трет</i> - Бутил(диметил)силил]окси-1- (2-пиридил)этанол		254,0

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 20 : 1 до 10 : 1).

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (5 : 1–3 : 1).

³ Гасят насыщенным NH₄Cl.

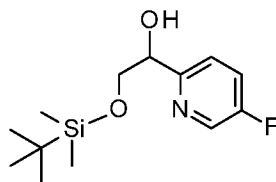
^a ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,78–1,04 (м, 4 H), 4,56–4,64 (м, 1 H), 6,00 (д, J = 5,01 Гц, 1 H), 7,52–7,78 (м, 2 H), 8,52 (д, J = 2,69 Гц, 1H.)

Способ 125 получения

2-[*трет*-Бутилдиметилсилил]окси-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол, изомер 1

и

2-[*трет*-бутилдиметилсилил]окси-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол, изомер 2



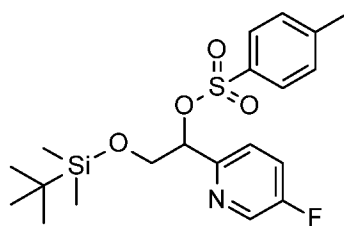
Разделение энантиомеров 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола (70 г, 257,915 ммоль) проводят со следующими условиями: Колонка: CHIRALPAK IG, 7*25 см, 10 мкм; элюирование с помощью 60% ACN в H₂O (0,05% диэтиламин); скорость потока: 200 мл/мин; 266/204/208 нм; с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола, изомер 1, $t_{(R)}$ составляет 7,5 мин (20,0 г), и 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол, изомер 2, $t_{(R)}$ составляет 11,2 мин (20,5 г).

2-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол, изомер 1, дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (от 20 : 1 до 4 : 1), с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола, изомер 1 (15,0 г, выход 21%) с 98,6% эи, ИЭР/МС m/z 272,1 [M+H]⁺.

2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол, изомер 2, дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (30 : 1 – 20 : 1), с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола, изомер 2 (14,0 г, выход 20%) с 93,1% эи, ИЭР/МС m/z 272,1 [M+H]⁺.

Способ 126 получения

2-[(трет-Бутил(диметил) силил)окси]-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]4-метилбензолсульфонат, изомер 2.

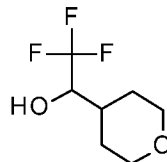


К раствору 2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола, изомер 2 (30,4 г, 112 ммоль), DMAP (1,37 г, 11,2 ммоль) и Et₃N (22,7 г, 224 ммоль) в DCM (0,2 л), охлажденному до 0 °С, добавляют TsCl (27,8 г, 146 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 3 ч, затем выдерживали при 0 °С в течение ночи. Полученную суспензию фильтруют и нерастворимый материал промывают МТВЕ. К фильтрату добавляют H₂O (5 мл). Затем фильтрат концентрируют в вакууме и материал очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 100% EA в гептане, с

получением указанного в заголовке соединения (39,8 г, 93,5 ммоль) в виде белого воскового твердого вещества. ИЭР/МС m/z 426,0 $[M+H]^+$.

Способ 127 получения

2,2,2-Трифтор-1-(оксан-4-ил)этанол



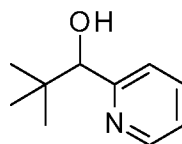
К перемешанному раствору оксан-4-карбальдегида (2,00 г, 17,52 ммоль) в ТГФ (20,00 мл) добавляют по каплям $TMSCF_3$ (3,74 г, 26,28 ммоль) и TBAF (3,50 мл, 3,50 ммоль, 1 моль/л) при 0 °С в атмосфере N_2 и перемешивают смесь в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят добавлением MeOH (5 мл) и смесь сушат при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (4 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 96,07%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) δ 6,16 (д, 1H), 3,93–3,81 (м, 2H), 3,81–3,68 (м, 1H), 3,39–3,20 (м, 2H), 1,92–1,72 (м, 1H), 1,60 (д, 1H), 1,56–1,35 (м, 3H).

Способ 128 получения

2,2-Диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол, изомер 1,

и

2,2-диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ол, изомер 2

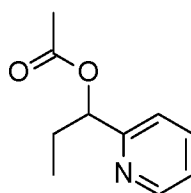


К перемешанному раствору 2-йодпиридина (10,0 г, 48,78 ммоль) в ТГФ (150,0 мл) добавляют по каплям раствор *n*-BuLi (21,4 мл, 53,65 ммоль, 2,5M) в гексанах при -75 °С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при -75 °С в течение 1 ч. К вышеуказанной смеси по каплям добавляют пивальдегид (5,0 г, 58,51 ммоль) в течение 10 мин. После перемешивания при -75 °С в течение 1 ч реакционной смеси позволяют нагреться до комнатной температуры, затем гасят добавлением H_2O (100,0 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 20 : 1 до 15 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,6 г, 32%). ИЭР/МС m/z 166,3 $[M+H]^+$.

Разделение энантиомеров 2,2-диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (1,1 г, 6,7 ммоль) проводят со следующими условиями: колонка: CHIRALCEL AY-H, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 5% EtOH в гекс. (10 mM NH₃ в MeOH); 260/216 нм; с получением 2,2-диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола, изомер 1, в виде светло-желтого твердого вещества (400 мг, 36%), $t_{(R)} = 5,3$ мин, и 2,2-диметил-1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола, изомер 2, в виде белого твердого вещества (440 мг, 40%), $t_{(R)} = 6,2$ мин. Аналитическая колонка, используемая для Rt: CHIRALCEL AY-3, 4,6*50 см; элюирование 5% EtOH в гексанах; 254 нм.

Способ 129 получения

1-(2-Пиридил)пропилацетат, изомер 2



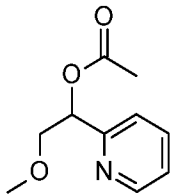
К перемешанному раствору 1-(пиридин-2-ил)пропан-1-ола (2,00 г, 14,58 ммоль) и Ac₂O (2,98 г, 29,16 ммоль) в DCM (10,00 мл) добавляют TEA (4,43 г, 43,74 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, гасят добавлением H₂O (20 мл) и экстрагируют DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование с градиентом от 40% до 50% ACN в воде; УФ 254 нм, с получением коричневого масла (2,50 г, 95,7%). ИЭР/МС m/z 180,3.

Коричневое масло (1,00 г, 5,58 ммоль) подвергают воздействию следующих условий: Колонка: CHIRALPAK IG, 20*250 мм, 5 мкм; элюирование 15% EtOH в CO₂; 203 нм; с получением и 1-(пиридин-2-ил)пропилацетата, изомер 2, (400 мг), $t_{(R)}$ составляет 3,86 мин с эи 100%; ИЭР/МС m/z 180,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(2-пиридил)пропилацетата, изомер 1, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя время реакции для достижения полноты завершения реакции.

Таблица 13

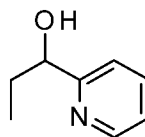
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺	$t_{(R)}$ мин

130 ¹	[2-Метокси-1-(2-пиридил)этил]ацетат, изомер 1		196,2	3,27
------------------	---	---	-------	------

¹ Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 15% EtOH в CO₂, 254 нм.

Способ 131 получения

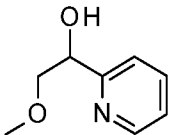
1-(2-Пиридил)пропан-1-ол, изомер 2



К 1-(пиридин-2-ил)пропилацетату, изомер 2, (380 мг, 2,12 ммоль) в MeOH (3,00 мл) и H₂O (3,00 мл) добавляют по частям LiOH (101,55 мг, 4,24 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (260 мг, 90%). ИЭР/МС *m/z* 138,1 [M+H]⁺.

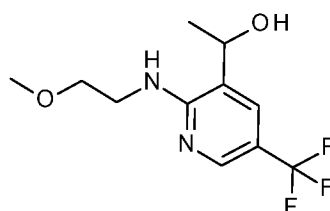
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(2-пиридил)пропан-1-ола, изомер 2, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя время реакции для достижения полноты завершения реакции.

Таблица 14

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
132	2-Метокси-1-(2-пиридил)этанол, изомер 1		154,1

Способ 133 получения

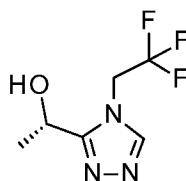
1-[2-(2-Метоксиэтиламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]этанол



Раствор 1-(2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)этан-1-ола (0,200 г, 0,89 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амина (200 мг, 2,66 ммоль) и DIPEA (573 мг, 4,43 ммоль) в *i*-PrOH (4 мл) перемешивают в течение 18 ч при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя линейным градиентом от 0% до 30% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 13%) в виде коричневого масла. ИЭР/МС m/z 265,1 $[M+H]^+$.

Способ 134 получения

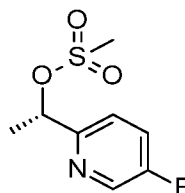
(1S)-1-[4-(2,2,2-Трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]этанол



Смесь (2S)-N'-[(1E)-(диметиламино)метилен]-2-гидроксипропангидразида (3,0 г, 18,8 ммоль), ACN (10,0 мл) и HOAc (2,26 г, 37,7 ммоль) нагревают при 90 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 196,1 $[M+H]^+$.

Способ 135 получения

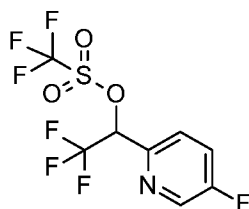
(1S)-1-(5-Фторпиридин-2-ил)этил метансульфонат



К перемешанному раствору (1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола (500,0 мг, 3,54 ммоль) и TEA (1,07 г, 10,63 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляют по каплям MsCl (608,69 мг, 5,313 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (740 мг, 95,2%). ИЭР/МС m/z 220,0 $[M+H]^+$.

Способ 136 получения

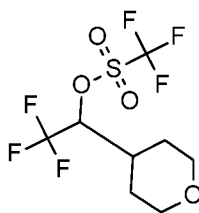
[2,2,2-Трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]трифторметансульфонат



К 2,2,2-трифтор-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанолу (700,00 мг, 3,59 ммоль) и ТЕА (1,09 г, 10,76 ммоль) в DCM (5,00 мл) добавляют по каплям Tf_2O (2,02 г, 7,17 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре, разбавляют водой (5 мл) и разделяют. Водный слой экстрагируют с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (1 г), который использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 137 получения

2,2,2-Трифтор-1-(оксан-4-ил)этилтрифторметансульфонат



К перемешанному раствору 2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этанола (500,00 мг, 2,72 ммоль) и DIEA (1052,71 мг, 8,14 ммоль) в DCM (10,00 мл) добавляют по каплям Tf_2O (766,02 мг, 2,715 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 , затем используют непосредственно без дополнительной очистки.

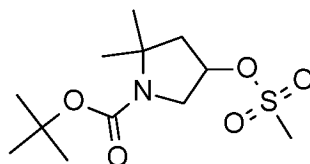
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этилтрифторметансульфоната, с использованием соответствующих реагентов и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от -70 °С до 0 °С.

Таблица 15

Способ получения №	Химическое название	Структура

138	<i>трет</i> -Бутил (3S)-3-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат	
139	<i>трет</i> -Бутил (2S,4S)-2-метил-4-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат	
140	<i>трет</i> -Бутил (2R,4S)-2-метил-4-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат	
141	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат	

Способ 142 получения

трет-Бутил 4-(метансульфонилокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

К перемешанной смеси *трет*-бутил 4-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (800,00 мг, 3,72 ммоль) в DCM (10,00 мл) добавляют по каплям ТЕА (940,02 мг, 9,29 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. К раствору добавляли по каплям MsCl (553,35 мг, 4,83 ммоль) в течение 2 мин при 0 °С и перемешивают смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (150 мл) и смесь экстрагируют DCM (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 150 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества (1,1 г, неочищенный продукт), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 5,23–5,18 (м, 1H), 3,66–3,60 (м, 1H), 3,51–3,45 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,40–2,14 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,23 (д, 3H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(метансульфонилокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и корректируя времена реакций для определения завершения реакций.

Таблица 16

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
143	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(метансульфонилокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		a
144	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(метансульфонилокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		280,3
145	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(метансульфонилокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		b
146	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(метансульфонилокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		c
147	[(1 <i>S</i>)-1-[4-(2,2,2-Трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]этил]метансульфонат		274,0

^a ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,21–5,15 (м, 1H), 4,05–3,80 (м, 2H), 3,56 (дд, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,51–2,40 (м, 1H), 1,90–1,81(м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,28 (д, 3H).

^b ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 5,23–5,18 (м, 1H), 3,94–3,84 (м, 1H), 3,66–3,60 (м, 1H), 3,51–3,45 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,46–2,34 (м, 1H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,23 (д, 3H).

^c ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 5,23–5,19 (м, 1H), 3,5–3,80 (м, 1H), 3,63 (дд, 1H), 3,48 (дт, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,49–2,34 (м, 1H), 1,87 (д, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,23 (д, 3H).

Способ 148 получения

2-(1-Бромэтил)-N,N-диметилбензамид



2-Этил-N,N-диметилбензамид (0,81 г, 4,6 ммоль), AIBN (75 мг, 0,46 ммоль) и NBS (0,89 г, 5,0 ммоль) помещают в колбу, откачивают из нее воздух и заполняют N_2 (3X). Добавляют CCl_4 (5 мл) и перемешивают реакционную смесь при 80 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют и твердые вещества промывают CCl_4 (2 x 10 мл). Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,8 г, 70%), которое использовали далее без дополнительной очистки.

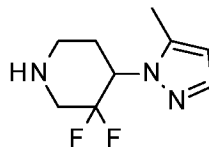
Способ 149 получения

трет-Бутил 4-(2-*трет*-бутоксикарбонилгидразино)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,00 г, 42,51 ммоль), *трет*-бутоксикарбогидразида (3,09 г, 23,38 ммоль) и AcOH (2,55 г, 42,51 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивают в течение 30 мин при 50 °С в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры по частям добавляют $NaBH_3CN$ (8,01 г, 127,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 °С. Смесь подщелачивают до pH 8 добавлением насыщ. водного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагируют EtOAc (3 x 150 мл), органические слои объединяют и промывают солевым раствором (3 x 50 мл), сушат над Na_2O_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 10 : 1 до 5 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого масла (5 г, 67%). ИЭР/МС m/z 240,2 $[M+H-C_8H_{16}]^+$

Способ 150 получения

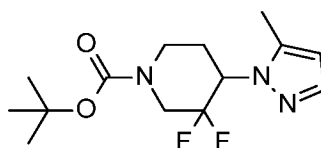
3,3-Дифтор-4-(5-метилпиразол-1-ил)пиперидин



Смесь *трет*-бутил 4-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, 15,7 ммоль) и 4,4-диметоксибутан-2-она (3,10 г, 23,5 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивают в течение ночи при 50 °С в атмосфере N₂. К вышеуказанной смеси добавляют НВг (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. С помощью ЖХМС не было обнаружено бромированного продукта. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток использовали далее на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 202,3 [M+H]⁺.

Способ 151 получения

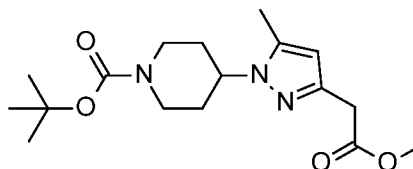
трет-Бутил 3,3-дифтор-4-(5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К 3,3-дифтор-4-(5-метил-1H-пиразол-1-ил) пиперидину (5,50 г, 27,33 ммоль) и ТЕА (27,66 г, 273,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавляют Woc₂O (29,83 г, 136,67 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 20 : 1 до 10 : 1), с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза, элюирование от 40% до 60% ACN в воде (0,1% FA) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3 г, 36,4%). ИЭР/МС m/z 302,3 [M+H]⁺.

Способ 152 получения

трет-Бутил 4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

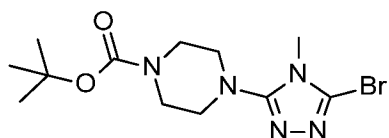


К метил -2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил) ацетату (6 г, 38,92 ммоль) и Cs₂CO₃(25,36 г, 77,83 ммоль) в DMF (80 мл) при комнатной температуре добавляют *трет*-бутил 4-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (16,31 г, 58,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в H₂O (400 мл), экстрагируют EtOAc (3 x 500 мл), органические слои объединяют и промывают солевым раствором (3 x 200 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и промывают EtOAc (3 x 80 мл). Фильтрат

концентрируют в вакууме и остаток очищают препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: колонка: HEXI SpringXB-C18, 50*250, 10 мкм; элюирование градиентом от 30% до 55% ACN в H₂O (0,05% TFA), скорость потока: 100 мл/мин; с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 3,20%) в виде желтого масла. ИЭР/МС m/z 338,3 [M+H]⁺.

Способ 153 получения

трет-Бутил 4-(5-бром-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

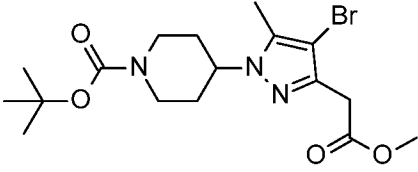


Раствор *трет*-бутил 4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (538 мг, 2,01 ммоль) и NBS (430 мг, 2,41 ммоль) в MeOH (5 мл) нагревают до 40 °С в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют смесью 3 : 1 (об./об.) хлороформ : *i*PrOH. Органическую фазу промывают 10% Na₂S₂O₃, H₂O, соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме до желтого масла. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 5 до 20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (620 мг, 89,0%). ИЭР/МС m/z 246,1, 248,8 (⁷⁹Br/⁸¹Br) [M+2H-Вос]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(5-бром-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил) пиперазин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и растворители и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 17

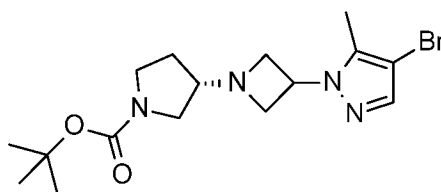
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
154 ^{1,2}	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 379,7/381,7

155	трет-Бутил 4-[4-бром-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		$(^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br})$ 416,1/418,1
-----	---	--	--

¹ В качестве растворителя использовали DCM

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование DCM : MeOH (от 30 : 1 до 15 : 1).

Способ 156 получения

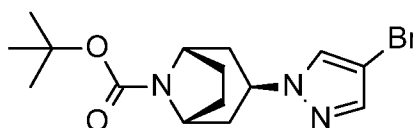


Раствор 1-(азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразола (4,00 г) в DCM (20 мл) подщелачивают до pH ~10 добавлением DIEA (3 мл), затем охлаждают до -60 °C в атмосфере N₂.

К реакционной смеси добавляют по каплям *трет*-бутил (3R)-3-(трифторметилсульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат и перемешивают смесь в течение 4 ч при -60 °C. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование от 20% до 30% ACN в H₂O (0,1% FA), 220 нм, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (7,00 г). ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 385,1/387,1 [M+H]⁺.

Способ 157 получения

трет-Бутил (1R,3R,5S)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

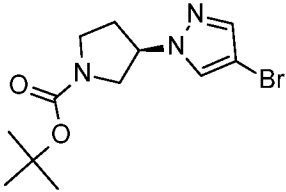
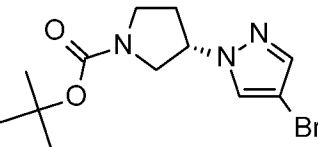
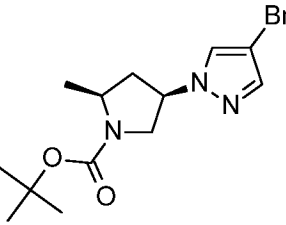
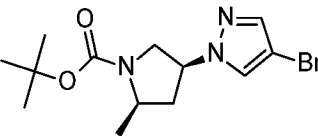


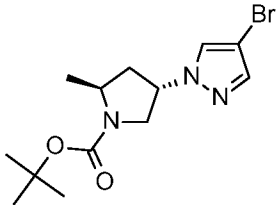
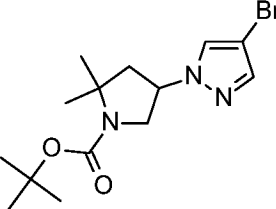
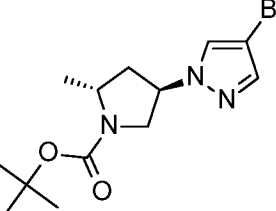
Cs₂CO₃ (19,20 г, 58,941 ммоль) добавляют по частям к перемешанной при комнатной температуре смеси 4-бромпиразола (2,89 г, 19,65 ммоль) и *трет*-бутил (1R, 3S, 5S)-3-((метилсульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан -8-карбоксилата (6,00 г,

19,65 ммоль) в DMF (50 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при 70 °С в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (10 : 1 – 5 : 1), с получением неочищенного продукта (5,2 г). Неочищенный продукт повторно очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 40% до 80% ACN в H₂O (0,1% FA), 220 нм, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (3,5 г, 47,5%). ИЭР/МС m/z 341,1/343,1 [M+H-tBu+ACN]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил (1R,3R,5S)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. В качестве основания также можно использовать K₂CO₃. Температура варьируется в диапазоне от 70 °С до 80 °С.

Таблица 18

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
158 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-(4-бромпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		a
159 ²	<i>трет</i> -Бутил (3S)-3-(4-бромпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		b
160 ³	<i>трет</i> -Бутил (2S,4R)-4-(4-бромпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		c
161 ⁴	<i>трет</i> -Бутил (2R,4S)-4-(4-бромпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		330,1/ 332,1

	метилпирролидин-1-карбоксилат		
162 ⁴	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-бромпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		330,1/ 332,1
163 ⁵	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-бромпиразол-1-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат		344,1/ 346,1
164 ⁴	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-бромпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		d

¹ Смесь фильтруют, остаток на фильтре промывают EtOAc (3 x 20 мл), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc.

² Неочищенный продукт повторно не очищают.

³ Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃). Повторно не очищают.

⁴ Смесь фильтруют, остаток на фильтре промывают DCM (2 x 10 мл), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении перед очисткой обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией.

⁵ Очистка только обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией.

^a ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 8,08 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,97–4,89 (м, 1H), 3,73–3,65 (м, 1H), 3,57–3,51 (м, 1H), 3,46–3,37 (м, 2H), 2,36–2,24 (м, 2H), 1,40 (д, 9H).

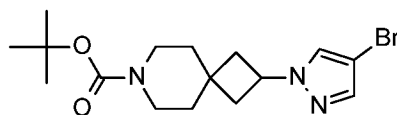
^b ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55–7,50 (м, 2H), 4,89–4,83 (м, 1H), 3,77–3,51 (м, 4H), 2,38–2,33 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

^c ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 4,77–4,61 (м, 1H), 4,15–4,01 (м, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,63 (дд, 1H), 2,71–2,55 (м, 1H), 2,25–2,10 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,31 (д, 3H).

^d ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 8,04 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,03–4,93 (м, 1H), 3,72–3,57 (м, 1H), 3,68–6,58 (м, 2H), 2,55–2,44 (м, 1H), 2,15–1,85 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,20 (д, 3H).

Способ 165 получения

трет-Бутил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



К перемешанной смеси *трет*-бутил 2-(метансульфонилокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (6,00 г, 18,78 ммоль) и 4-бромпиразола (2,76 г, 18,78 ммоль) в DMF (50,00 мл) добавляют по частям Cs₂CO₃ (18,36 г, 56,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивают в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2x200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18, элюирование градиентом от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA), 220 нм, с получением указанного в заголовке соединения (5 г). Продукт растворяют в DCM (100 мл), промывают солевым раствором (2 x 150 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (4,5 г, 64,7%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 4,80–4,69 (м, 1H), 3,47–3,38 (м, 2H), 3,38–3,29 (м, 2H), 2,51–2,38 (м, 2H), 2,38–2,25 (м, 2H), 1,69–1,61 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 2-(4-бромпиразол-1-ил)-7-азаспиро [3.5]нонан-7-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется в диапазоне от 70 °С до 100 °С.

Таблица 19

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
166	<i>трет</i> -Бутил (1R,3s,5S)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат		b
167 ¹	<i>трет</i> -Бутил (4R)-4-(4-бромпиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		c
168	<i>трет</i> -Бутил (4S)-4-(4-бромпиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		344,1/ 346,1
169 ²	<i>трет</i> -Бутил 3-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		301,1/ 303,1
170 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-бром-3-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		344,1/ 346,1

¹ Смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают DCM (3 x 20 мл), фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой комбинированной хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; 40–60% ACN в H₂O.

² Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

³ Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 6 : 1 – 1 : 1 PE/EtOAc.

^a ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (д, 2H), 4,28–4,18 (м, 2H), 4,00–3,89 (м, 1H), 3,35–3,25 (м, 1H), 3,05–2,95 (м, 1H), 2,35–1,93 (м, 2H), 1,67–1,56 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

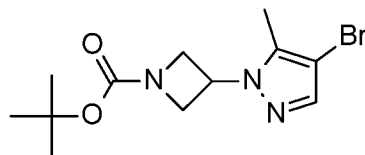
^b ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,82–4,64 (м, 1H), 4,23–

4,09 (м, 2H), 2,04–1,82 (м, 6H), 1,81–1,72 (м, 2H), 1,42 (с, 9H)

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 7,46 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 4,25 (ддт, 1H), 3,75–3,20 (м, 4H), 2,35–1,84 (м, 6H), 1,50 (с, 9H).

Способ 171 получения

трет-Бутил 3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



Перемешанный раствор *трет*-бутил 3-(4-бромпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (7,50 г, 24,82 ммоль) в ТГФ (160 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 обрабатывают LDA (2 ммоль/л в ТГФ) (37 мл, 74,46 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Добавляют CH_3I (10,57 г, 74,46 ммоль) и перемешивают смесь в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасят добавлением H_2O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (1 x 100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE/EtOAc (9 : 1 ~ 5 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (4,13 г, 52,62%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (с, 1H), 5,04–4,93 (м, 1H), 4,48–4,40 (м, 2H), 4,36–4,28 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты, оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется от -78 °С до комнатной температуры. Реакцию также можно гасить добавлением NH_4Cl .

Таблица 20

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
172 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-(4-бром-5-метилпиразол-		a

	1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		
173 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i>)-3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		b
174	<i>трет</i> -Бутил 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-7-азаспиро [3.5]нонан-7-карбоксилат		c
175	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>R</i>)-3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		344,1/346,1
176	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i>)-3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		d
177	<i>трет</i> -Бутил (1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-бром-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат		370,2/372,2
178	<i>трет</i> -Бутил (1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-бром-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат		370,2/372,2
179 ¹	<i>трет</i> -Бутил (4 <i>R</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		e

180	<i>трет</i> -Бутил (4 <i>S</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		358,1/ 360,1
181	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		f
182 ¹	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		344,09/ 346,09
183 ¹	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		344,1/ 346,1
184 ¹	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат		358,1/ 360,1
185 ²	<i>трет</i> -Бутил (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		g

¹ Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

² Высушенный экстракт фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

^a ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 7,53 (с, 1H), 5,00 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,50–3,42 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,24–2,10 (м, 2H), 1,40 (д, 9H).

^b ¹H ЯМР (400 МГц, *d*₆-DMSO) δ 7,53 (д, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,71–3,65 (м, 1H), 3,54–3,42 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,19–2,06 (м, 2H), 1,41–1,39 (м, 9H).

^c ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 7,53 (с, 1H), 4,91–4,86 (м, 1H), 3,33–3,18 (м, 4H), 2,40–2,14 (м, 7H), 1,64–1,59 (м, 2H), 1,52–1,47 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

^d ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (д, 1H), 4,05–3,95 (м, 1H), 3,20–3,00 (м, 1H), 2,77–2,68 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,20–2,10 (м, 3H), 2,07–2,04 (м, 1H), 1,89–1,82 (м, 1H), 1,67–1,57 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

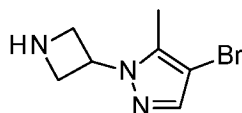
^e ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (с, 1H), 4,05–3,99 (м, 1H), 3,75–3,10 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,18–1,81 (м, 6H), 1,41 (с, 9H).

^f ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (с, 1H), 4,64–4,54 (м, 1H), 3,98–3,90 (м, 2H), 3,62–3,45 (м, 1H), 2,54–2,45 (м, 1H), 2,35–2,21 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,37 (д, 3H).

^g ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 7,51 (с, 1H), 5,09–4,94 (м, 1H), 4,11–3,95 (м, 1H), 3,70–3,60 (м, 1H), 3,52 (дд, 1H), 2,50–2,40 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,02–1,91 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,22 (д, 3H).

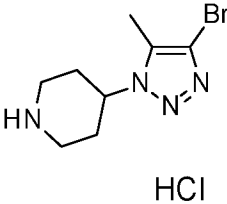
Способ 186 получения

1-(Азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразол



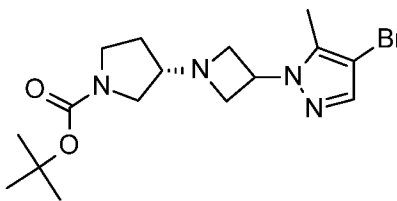
Раствор *трет*-бутил 3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (3,00 г, 9,488 ммоль) в TFA (10 мл) и DCM (20 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (4 г, неочищенный продукт, соль TFA), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (с, 1H), 5,16–5,06 (м, 1H), 4,30 (т, 2H), 3,88 (т, 2H), 2,25 (с, 3H). Соединение использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-(азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразола, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя время реакции для достижения полноты завершения реакции.

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
187	4-(4-Бром-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин HCl		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 245,1 / 247,1

Способ 188 получения

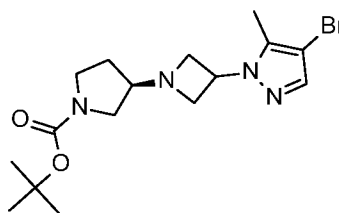
трет-Бутил (3S)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



Tf₂O (3,62 г, 12,82 ммоль) добавляют по каплям к перемешанной смеси *трет*-бутил (3R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 10,68 ммоль) и DIEA (4,14 г, 32,05 ммоль) в DCM (30 мл) при -40 °С в атмосфере N₂. Смесь добавляют по каплям к перемешанному раствору 1-(азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразола (4 г, неочищенный) в DCM (30 мл). Смесь подщелачивают до pH ~10 добавлением DIEA (3 мл) при -40 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в течение дополнительных 4 ч при -40 °С, а затем концентрируют в вакууме. Раствор очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 20% до 30% ACN в H₂O (0,1% FA); 220 нм, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (500 мг, 12%). ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 385,1/387,1 [M+H]⁺.

Способ 189 получения

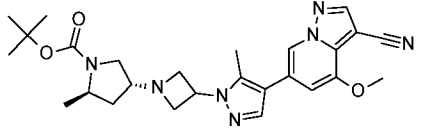
трет-Бутил (3R)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил (3S)-3-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (2,05 г, 6,41 ммоль, неочищенный продукт) добавляют по каплям к перемешанному раствору 1-(азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразола (3 г, 13,88 ммоль, неочищенный продукт) в DCM (30 мл). Раствор подщелачивают до pH ~10 добавлением DIEA (3 мл) при -40 °С в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение 4 ч при -40 °С. Раствор гасят добавлением H₂O (30 мл) и экстрагируют DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2x80 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (520 мг, 38,5%). ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 385,0/387,0 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил (3R)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от -70 °С до -40 °С.

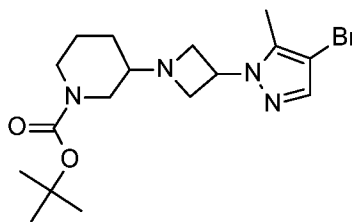
Таблица 22

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
190 ¹	<i>трет</i> -Бутил (2R,4R)-4-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		492,3

¹ Препаративная ТСХ (EtOAc).

Способ 191 получения

трет-Бутил 3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



NaBH₃CN (2,18 г, 34,709 ммоль) добавляют по частям к перемешанной смеси 1-(азетидин-3-ил)-4-бром-5-метилпиразола (5,00 г, 23,14 ммоль) и *трет*-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,53 г, 27,77 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре и перемешивают смесь в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением H₂O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом PE/EtOAc (5 : 1 ~ 1 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 43,2%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 399,1/401,1 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется в диапазоне от комнатной температуры до 50 °С.

Таблица 23

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
192 ¹	<i>трет</i> -Бутил 4-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435,1/ 437,1
193 ²	<i>трет</i> -Бутил 3-[3-[4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-		

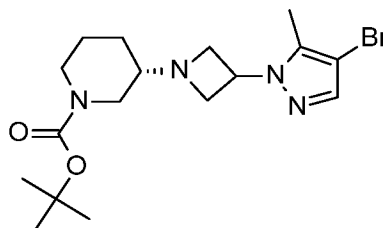
	метилпиразол-1-ил]азетидин-1-ил]-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат		
--	---	--	--

¹ TFA и каталитический AcOH добавляют к исходному раствору перед добавлением NaBH₃CN.

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 2 : 1 до 1 : 1)

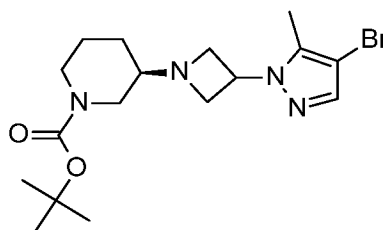
Способ 194 получения

трет-Бутил (3S)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Способ 195 получения

трет-Бутил (3R)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

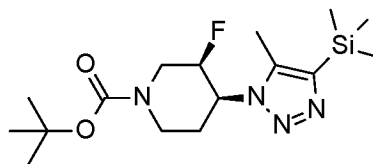


трет-Бутил 3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г) разделяют препаративной хиральной хроматографией со следующими условиями: колонка, Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 20% MeOH в CO₂, скорость потока 40 мл/мин; 210 нм; условия аналитической ЖХ представляют собой: колонка Lux Cellulose-4, 0,46*10 см, 3,0 мкм, элюирование от 10% до 50% MeOH (0,1% DEA) в CO₂, скорость потока 2 мл/мин, с получением t_(R) *трет*-бутил (3S)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, t_(R) 1,85 мин, со 100% эи, в виде светло-желтого твердого вещества (460 мг); t_(R) *трет*-бутил (3R)-3-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-

ил]пиперидин-1-карбоксилата составляет 2,18 мин, со 100% эи, в виде светло-желтого твердого вещества (450 мг). ИЭР/МС m/z 399,1/401,1 $[M+H]^+$.

Способ 196 получения

трет-Бутил (3R,4S)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



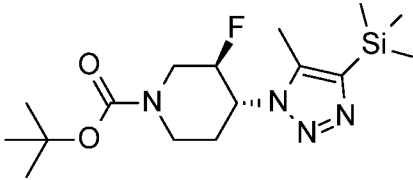
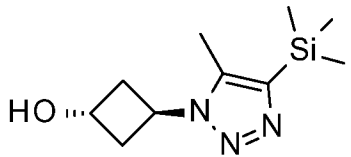
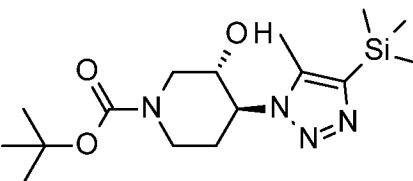
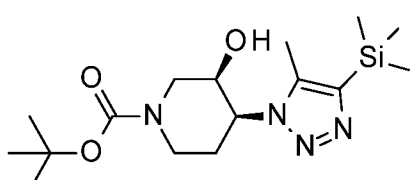
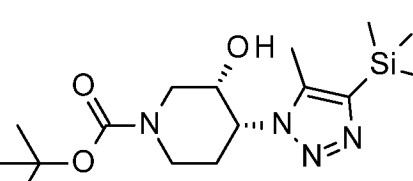
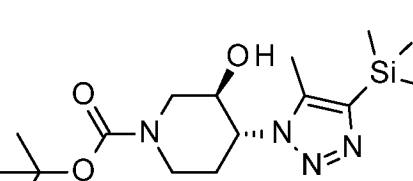
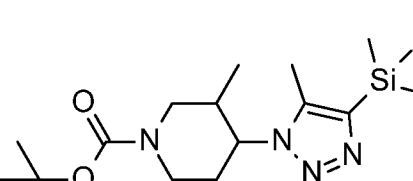
Смесь *трет*-бутил (3R,4S)-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,09 ммоль) и триметил(проп-1-ин-1-ил)силана (1,38 г, 12,28 ммоль) облучают в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 150 °С. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z : 357,1 $[M+H]^+$.

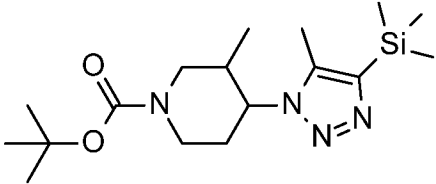
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата,

с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 24

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
197	<i>трет</i> -Бутил (3S,4S)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		357,2
198	<i>трет</i> -Бутил (3S,4R)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		357,2

199	<i>трет</i> -Бутил (3R,4R)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		357,2
200 ^{1,2}	(1r, 3r)-3-(5-Метил-4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ол		a
201 ^{2,3}	<i>трет</i> -Бутил (3S,4S)-3-гидрокси-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		355,3 [M-H] ⁺
202 ²	<i>трет</i> -Бутил (3R,4S)-3-гидрокси-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		355,2
203 ³	<i>трет</i> -Бутил (3S,4R)-3-гидрокси-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		355,2
204 ⁴	<i>трет</i> -Бутил (3R,4R)-3-гидрокси-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		355,3
205 ⁵	<i>трет</i> -Бутил (3RS,4RS)-3-метил-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		353,15

206 ⁶	трет-Бутил (3RS,4SR)- 3-метил-4-(5-метил-4- триметилсилилтриазол- 1-ил)пиперидин-1- карбоксилат		353,2
------------------	---	--	-------

¹ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EtOAc в гептане.

² Реакцию проводили в толуоле.

³ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (4 : 1).

⁴ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (2 : 1).

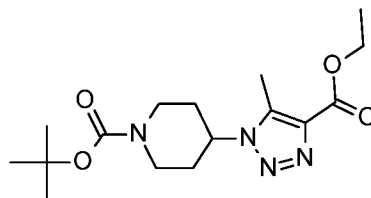
⁵ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (5 : 1).

⁶ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (от 6 : 1 до 5 : 1).

^a ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,26 (с, 9 H) 2,24 (с, 3 H) 2,36–2,47 (м, 2 H) 2,65–2,75 (м, 2 H) 4,42–4,59 (м, 1 H) 4,97 (тtd, J = 8,38, 8,38, 5,14, 5,14, 0,73 Гц, 1 H) 5,31 (д, J = 4,89 Гц, 1 H).

Способ 207 получения

трет-Бутил 4-[4-(этоксикарбонил)-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

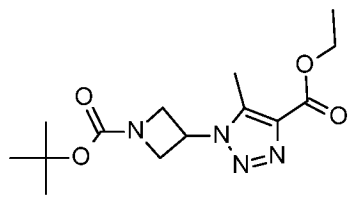
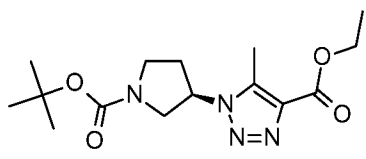
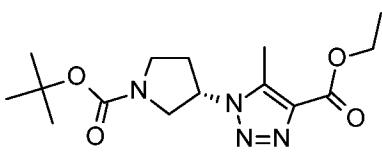
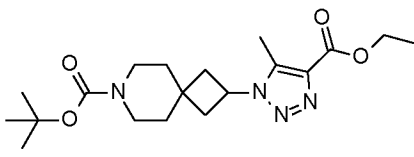
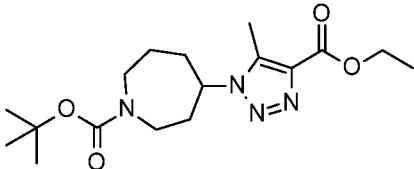


K₂CO₃ (414,00 мг, 3,00 ммоль) добавляют по частям к перемешанному раствору *трет*-бутил 4-азидопиперидин-1-карбоксилата (226,00 мг, 1,00 ммоль) и EAA (130,00 мг, 1,20 ммоль) в DMSO (5,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в течение 6 часов при 80 °C в атмосфере N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют H₂O (10 мл) и экстрагируют смесь EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (от 10 : 1 до 0 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 66,8%) в виде желтого масла. ИЭР/МС *m/z* 339,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-[4-(этоксикарбонил)-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения

полноты завершения реакций. В качестве растворителя также можно использовать DMF. Температура варьируется в диапазоне от комнатной температуры до 80 °С.

Таблица 25

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
208	Этил-1-[1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксилат		311,2
209 ¹	Этил-1-[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксилат		325,3
210 ¹	Этил-1-[(3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоксилат		325,1
211	трет-Бутил 2-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		a
212	трет-Бутил 4-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		353,2

213 ²	трет-Бутил (3S)-3-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		339,3
214	трет-Бутил 4-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		353,2
215 ³	трет-Бутил (3R)-3-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		339,1
216 ^{4,2}	цис-Этил 1-(3-бензилоксициклобутил)-5-метилтриазол-4-карбоксилат		b
217	трет-Бутил 4-[2-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)-1,1-диметилэтил]пиперазин-1-карбоксилат		396,4
218 ⁶	трет-Бутил (2SR,4RS)-2-циклопропил-4-(4-этоксикарбонил-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		379,3

¹ Смесь фильтруют, остаток на фильтре промывают DCM (3 x 50 мл), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (1 : 1).

³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 10 : 1 до 2 : 1).

⁴ В качестве растворителя использовали DMF.

⁵ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 2 : 1 до 1 : 1).

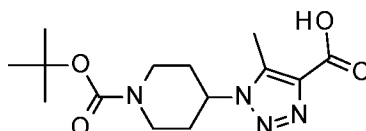
⁶ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 55 до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

^a ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,86–4,73 (м, 1H), 4,49–4,38 (м, 2H), 3,47–3,40 (м, 2H), 3,38–3,30 (м, 2H), 2,67–2,58 (м, 2H), 2,57–2,47 (м, 5H), 1,76–1,64 (м, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,44–1,39 (м, 3H).

^b ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43–7,25 (м, 5H), 5,22–4,99 (м, 1H), 4,50–4,37 (м, 3H), 4,30 (к, 2H), 2,88–2,75 (м, 2H), 2,70–2,58 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (т, 3H).

Способ 219 получения

1-[1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

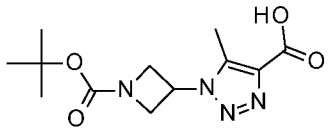
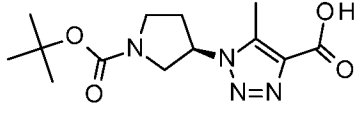
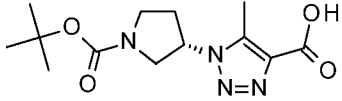
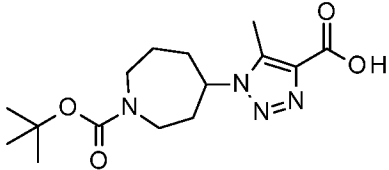
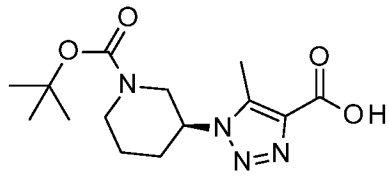
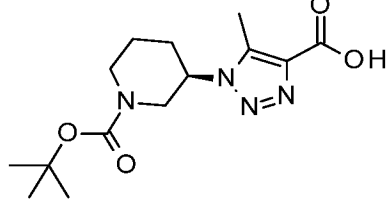
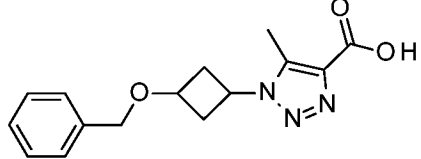


Раствор *трет*-бутил 4-[4-(этоксикарбонил)-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300,00 мг, 0,890 ммоль) и KOH (100,00 мг, 1,780 ммоль) в H₂O (5,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере N₂. Смесь подкисляют до pH 4 водным раствором HCl (1 Н) при 0 °С и экстрагируют EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 15 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 90%) в виде желтого масла. ИЭР/МС *m/z* 311,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Растворитель может представлять собой DMSO, и основание может представлять собой NaOH.

Таблица 26

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺

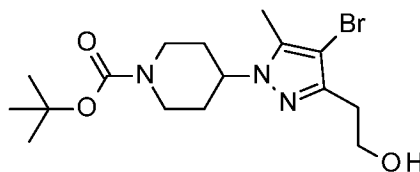
220	1-[1-(трет- Бутоксикарбонил)азетидин -3-ил]-5-метил-1,2,3- триазол-4-карбоновая кислота		283,1
221	1-[(3R)-1-(трет- Бутоксикарбонил)пирролид ин-3-ил]-5-метил-1,2,3- триазол-4-карбоновая кислота		297,2
222 ¹	1-[(3S)-1-(трет- Бутоксикарбонил)пирролид ин-3-ил]-5-метил-1,2,3- триазол-4-карбоновая кислота		241,0
223	1-(1-трет- Бутоксикарбонилазепан-4- ил)-5-метилтриазол-4- карбоновая кислота		325,2
224	1-[(3S)-1-трет- Бутоксикарбонил-3- пиперидил]-5- метилтриазол-4-карбоновая кислота		311,3
225	1-[(3R)-1-трет- Бутоксикарбонил-3- пиперидил]-5- метилтриазол-4-карбоновая кислота		311,2
226	цис-1-(3- Бензилоксициклобутил)-5- метилтриазол-4-карбоновая кислота		288,3

227	1-[2-(4-трет-Бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилпропил]-5-метилтриазол-4-карбоновая кислота		368,3
228	1-[(2SR,4RS)-1-трет-Бутоксикарбонил-2-циклопропил-4-пиперидил]-5-метилтриазол-4-карбоновая кислота		351,2

¹ Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (3 x 20 мл).

Способ 229 получения

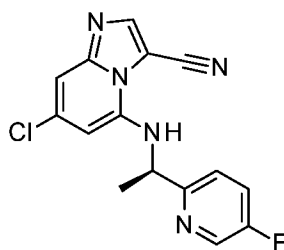
трет-Бутил 4-[4-бром-3-(2-гидроксиэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 4-[4-бром-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (390 мг, 0,94 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют LiBH₄ (24,49 мг, 1,12 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, охлаждают до 0 °С и гасят добавлением H₂O (10 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором (2 x 10 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 96,22%) в виде желтого масла. ИЭР/МС *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 388,1/390,1 [M+H]⁺.

Способ 230 получения

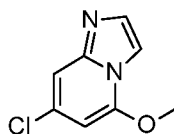
7-Хлор-5-[[[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



К 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрилу (600 мг, 2,83 ммоль) и гидрохлориду (1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанамин (749,7 мг, 4,25 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (5532 мг, 16,98 ммоль), BINAP (176,2 мг, 0,28 ммоль) и Pd(АсО)₂ (4,33 мг, 0,005 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (от 5 : 1 до 1 : 3), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 316,1 [M+H]⁺.

Способ 231 получения

7-Хлор-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин



Раствор 4-хлор-6-метоксипиридин-2-амина (7,00 г, 44,14 ммоль), хлорацетальдегида (8,32 г, 52,99 ммоль, 50%) и NaHCO₃ (11,12 г, 132,42 ммоль) в *n*-бутаноле (140,00 мл) разделяют на четырнадцать партий и перемешивают в течение ночи при 65 °С в герметичных пробирках. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют H₂O (200 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 200 мл). Органические экстракты сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (6,1 г, 75,68%). ИЭР/МС *m/z* 183,10 [M+H]⁺.

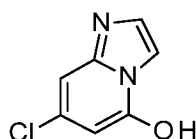
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 7-хлор-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридина, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 27

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
232	6-Бром-3-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ол		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 231,0/233,0

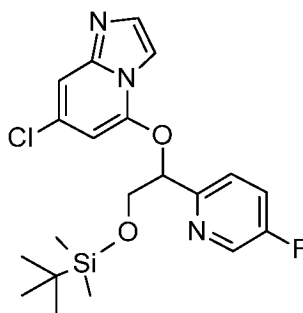
Способ 233 получения

7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ол



Смесь 7-хлор-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридина (2,00 г, 10,95 ммоль), NaOH (50% в H₂O) (1,31 г, 16,43 ммоль) и NDM (3,33 г, 16,43 ммоль) в DMA (10,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере N₂. Смесь разбавляют H₂O (100 мл) и подкисляют до pH 4–5 добавлением 1 М HCl с получением выпавших в осадок твердых веществ, которые собирают фильтрацией, промывают PE (3 x 100 мл) и H₂O (3 x 10 мл) и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (1,5 г, 81,24%). ИЭР/МС m/z 169,2 [M+H]⁺.

Способ 234 получения

трет-Бутил-[2-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-диметилсилан

К 2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанолу (6,53 г, 24,06 ммоль) в ТГФ (50,00 мл) добавляют 60% NaH (0,96 г, 24,06 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. После перемешивания при 0 °С в течение 0,5 ч к смеси добавляют 5,7-дихлоримидазо[1,2-а]пиридин (3 г, 16,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (50 мл), затем экстрагируют EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные

органические слои промывают солевым раствором (2 x 50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (от 5 : 1 до 4 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 36,93%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 422,2. [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил-[2-(7-хлоримидазо [1,2-а]пиридин-5-ил)окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-диметилсилана, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций.

Таблица 28

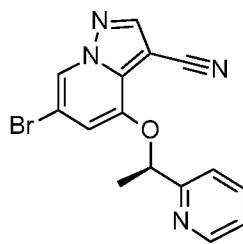
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
235 ¹	7-Хлор-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо [1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		373,1
236 ²	[2-(6-Бром-3-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-трет-бутилдиметилсилан		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 484,1/486,1

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 10 : 1 до 5 : 1).

² Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₃ H₂O).

Способ 237 получения

6-Бром-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

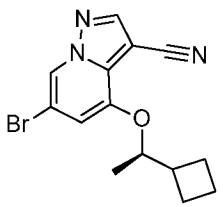
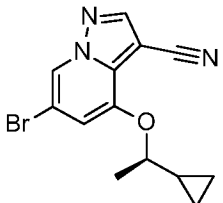
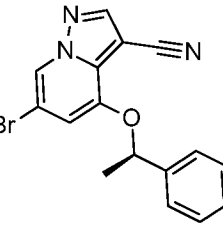
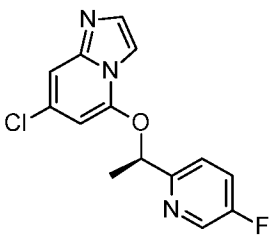
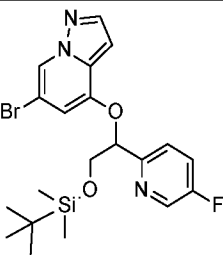


Раствор 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (2,00 г, 8,40 ммоль), (1S)-1-(пиридин-2-ил)этанола (1,14 г, 9,24 ммоль) и PPh₃ (2,64 г, 10,08 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере N₂. В смесь по каплям добавляют DEAD (1,76 г, 10,08 ммоль) в течение 10 мин при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре ее концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (PE ~3 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (1,48 г, 51,3%) в виде зеленого масла. ИЭР/МС *m/z* 343,0/345,0 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-бром-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от 0 °С до комнатной.

Таблица 29

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
238	6-Бром-4-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		343,0/345,0
239	7-Хлор-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин		274,0

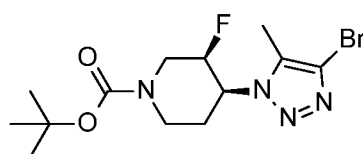
240	6-Бром-4-[(1R)-1-циклобутилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		320,1/ 322,1
241	6-Бром-4-[(1R)-1-циклопропилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		a
242	6-Бром-4-[(1R)-1-фенилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		341,8/ 343,8
243	7-Хлор-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин		292,0
244 ¹	[2-(6-Бромпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-трет-бутилдиметилсилан, изомер 2		468,0

¹ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 15 : 1 до 10 : 1).

^a ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,22–4,12 (м, 1H), 1,53 (д, 3H), 1,35–1,27 (м, 1H), 0,75–0,60 (м, 2H), 0,60–0,36 (м, 2H).

Способ 245 получения

трет-Бутил (3R,4S)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат

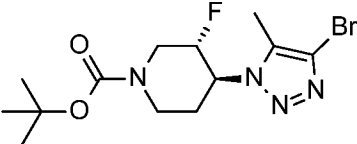
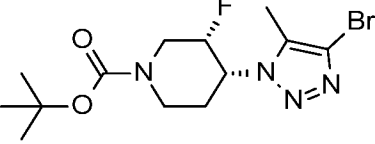
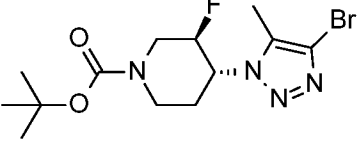


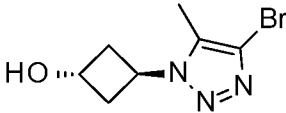
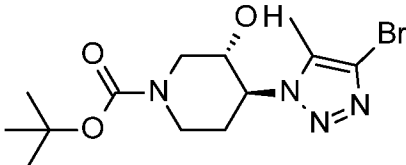
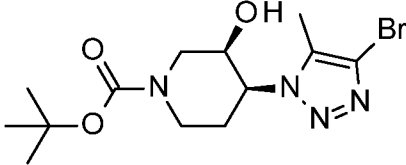
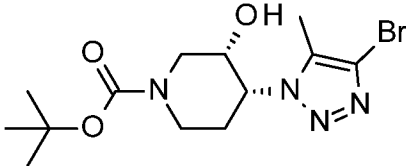
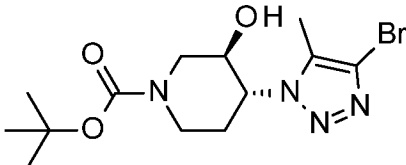
К *трет*-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-(5-метил-4-триметилсилилтриазол-1-

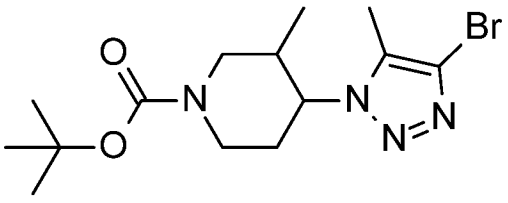
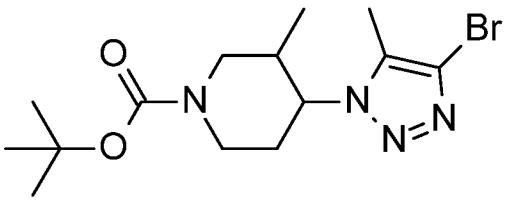
ил)пиперидин-1-карбоксилату (1,5 г) и SiO₂ (505,58 мг, 8,41 ммоль) в ACN (15 мл) добавляют NBS (2,00 г, 11,22 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасят добавлением H₂O. Суспензию фильтруют и промывают с использованием EtOAc (2 x 5 мл). Фильтрат экстрагируют EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EA (3:1), с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 85,1%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 363,0/365,0 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил (3R,4S)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 30

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
246 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3S,4S)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363,0/365,0
247 ²	<i>трет</i> -Бутил (3S,4R)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 404,0/406,0 [M+H+ACN] +
248 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3R,4R)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363,1/364,9

	фторпиперидин-1-карбоксилат		
249 ³	(1r,3r)-3-(4,5-Диметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ол		a
250 ¹	трет-Бутил (3S,4S)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 361,08/363,0
251 ¹	трет-Бутил (3R,4S)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 361,08/363,0
252 ¹	трет-Бутил (3S,4R)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 361,1/363,1
253 ⁴	трет-Бутил (3R,4R)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 361,1/363,1

254 ⁴	трет-Бутил (3RS,4RS)-4-(4- бром-5- метилтриазол-1- ил)-3- метилпиперидин-1- карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 359,1/361,1
255 ⁵	трет-Бутил (3RS,4SR)-4-(4- бром-5- метилтриазол-1- ил)-3- метилпиперидин-1- карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 359,1, 361,1

¹ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (4 : 1).

² Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (3 : 1).

³ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EA в гептане.

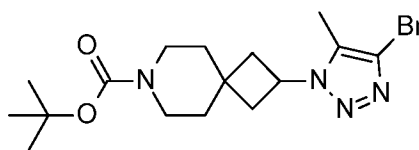
⁴ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (5 : 1).

⁵ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (от 5 : 1 до 4 : 1).

^a ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,20 (с, 3 H) 2,37–2,47 (м, 2 H) 2,69–2,77 (м, 2 H) 4,41–4,49 (м, 1 H) 4,99–5,09 (м, 1 H) 5,09–5,67 (м, 1 H).

Способ 256 получения

трет-Бутил 2-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



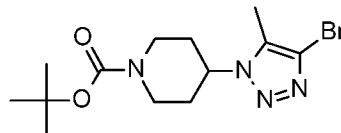
К трет-бутил 2-[4-(этоксикарбонил)-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилату (11,1 г, 29,3 ммоль) в H₂O (100 мл) добавляют KOH (6,59 г, 117,3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 °С. Реакционную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

К 1-(7-*трет*-бутоксикарбонил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-карбоновой кислоте добавляют по каплям Br₂ (6,95 г, 43,99 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при

комнатной температуре, затем экстрагируют EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. Na₂S₂O₃ (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,7 г, 75,35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,84–4,69 (м, 1H), 3,50–3,40 (м, 2H), 3,38–3,30 (м, 2H), 2,62–2,54 (м, 2H), 2,53–2,44 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,77–1,62 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

Способ 257 получения

трет-Бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



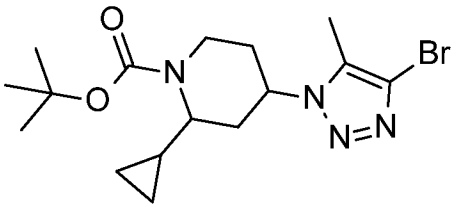
Br₂ (154,00 мг, 0,96 ммоль) добавляют по частям к перемешанному раствору 1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (248 мг, 0,80 ммоль) и KOH (54,00 мг, 0,96 ммоль) в H₂O (6 мл) и перемешивают смесь в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Это приводит к выпадению осадка, и смесь экстрагируют EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывают соевым раствором (2 x 15 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 345,2/347,2 [M+H]⁺, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от 0 °C до комнатной. В качестве растворителя можно использовать HBr/AcOH.

Таблица 31

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H] ⁺
258	<i>трет</i> -Бутил 3-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		317,1/319,1

259	трет-Бутил (3R)-3-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		331,0/ 333,0
260	трет-Бутил (3S)-3-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		331,1/ 333,1
261 ¹	трет-Бутил 4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)азепан-1-карбоксилат		359,1/ 361,1
262	трет-Бутил (3S)-3-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		345,2/ 347,2
263	трет-Бутил (3R)-3-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		345,0/ 347,0
264 ³	цис-1-(3-Бензилоксициклобутил)-4-бром-5-метилтриазол		a
265 ⁴	трет-Бутил 4-[2-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-1,1-диметилэтил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат		415,8/ 417,8

266 ⁵	трет-Бутил (2SR,4RS)-4-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-2-циклопропилпиперидин-1-карбоксилат		385,1/ 387,1
------------------	--	--	-----------------

¹ Обратенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

² Колоночная хроматография на силикагеле с элюированием PE : EtOAc (5 : 1).

³ Обратенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 50% до 80% ACN в H₂O (0,1% FA).

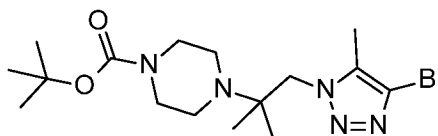
⁴ Обратенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 40% до 70% ACN в H₂O (0,1% FA).

⁵ Обратенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40–7,34 (м, 4H), 7,33–7,27 (м, 1H), 5,14–5,06 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,42–4,34 (м, 1H), 2,81–2,72 (м, 2H), 2,66–2,56 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

Способ 267 получения

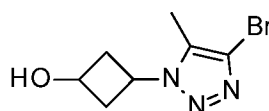
трет-Бутил 4-[2-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-1,1-диметилэтил]пиперазин-1-карбоксилат



К трет-бутил 4-[2-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)-1,1-диметилэтил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилату (1 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) добавляют по каплям NH₃ (12,01 мл, 12,01 моль, 1 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, охлаждают до 0 °С и гасят добавлением MeOH (10 мл). Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 4 : 1 до 2 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г, 54,8%) в виде светло-желтого масла. ИЭР/МС *m/z* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 401,8/403,8 [M+H]⁺.

Способ 268 получения

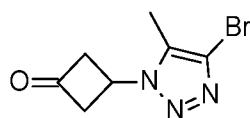
цис-3-(4-Бром-5-метилтриазол-1-ил)циклобутанол



Раствор 1-(3-бензилоксициклобутил)-4-бром-5-метилтриазола (8,5 г, 26,38 ммоль) и FeCl_3 (8,56 г, 52,76 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют H_2O (50 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 × 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,00 г, неочищенный продукт) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,09–4,99 (м, 1H), 4,55–4,42 (м, 1H), 2,80–2,71 (м, 2H), 2,48–2,37 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Способ 269 получения

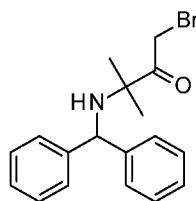
3-(4-Бром-5-метилтриазол-1-ил) циклобутанон



Смесь 3-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил) циклобутанола (4,00 г, 17,23 ммоль) и реактива Десса-Мартина (10,97 г, 25,85 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляют H_2O (100 мл), экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл), промывают солевым раствором (2 × 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза, от 20% до 40% ACN в H_2O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, 52,96%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 229,9/231,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 270 получения

1-Бром-3-[(дифенилметил)амино]-3-метилбутан-2-он

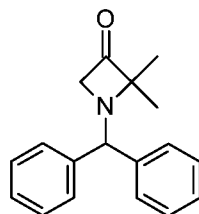


Смесь 3-[(дифенилметил)амино]-3-метилбутан-2-она (700,00 мг, 2,62 ммоль) и Br_2 (418,39 мг, 2,62 ммоль) в HBr в AcOH (40%, 6,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят добавлением NaHCO_3 /льда (300 мл) при 0 °С. Экстрагируют смесь DCM (2 × 300 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (1×300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 ,

фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 346,0/348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 271 получения

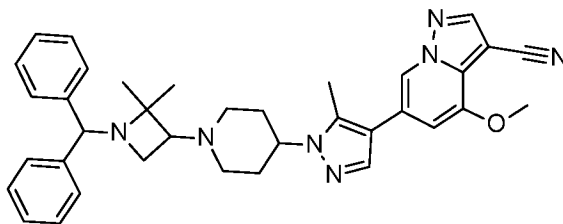
1-(Дифенилметил)-2,2-диметилазетидин-3-он



Смесь 1-бром-3-[(дифенилметил)амино]-3-метилбутан-2-она (2,10 г, 6,07 ммоль) и NaHCO_3 (764,21 мг, 9,10 ммоль) в DMF (6,00 мл) и H_2O (1,50 мл) перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают H_2O (3×80 мл). Органический слой промывают солевым раствором (2 x 80 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 24% до 27% ACN в H_2O , с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,30 г, 75,4%). ИЭР/МС m/z 284,3 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

Способ 272 получения

6-(1-[1-[1-(Дифенилметил)-2,2-диметилазетидин-3-ил]пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

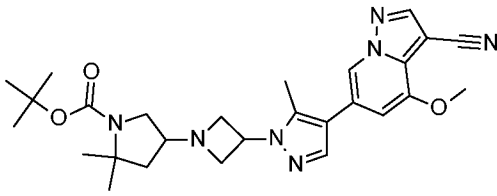
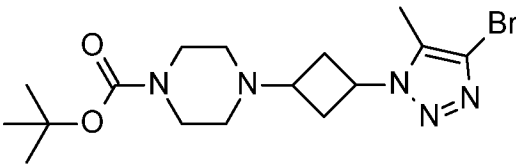


Смесь 4-метокси-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (300,00 мг, 0,89 ммоль), 1-(фенилметил)-2,2-диметилазетидин-3-она (473,29 мг, 1,78 ммоль), AcOH (5,36 мг, 0,089 ммоль) и NaBH_3CN (140,11 мг, 2,23 ммоль) в MeOH (4,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при 50 °C в атмосфере N_2 . Реакцию гасят добавлением NaHCO_3 (50 мл) при комнатной температуре и экстрагируют водный слой EtOAc (2 x 80). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-

хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюирование градиентом от 38% до 40% АСN в Н₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (400 мг, 76,57%). ИЭР/МС m/z 586,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-(1-[1-[1-(дифенилметил)-2,2-диметилазетидин-3-ил]пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Реакцию также можно погасить добавлением Н₂O, и фильтрат можно промыть EtOAc.

Таблица 32

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
273	трет-Бутил 4-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат		506,4
274 ¹	цис-трет-Бутил 4-[3-(4-бром-5-метилтриазол-1-ил)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 400,0/402,0

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование от 1% до 50% EA в PE.

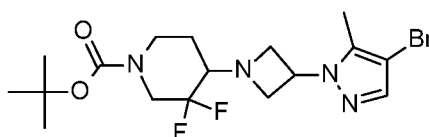
Способ 275 получения

трет-Бутил 4-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 1

и

Способ 276 получения

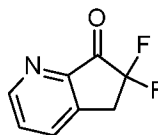
трет-Бутил 4-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2



Изомеры *трет*-бутил 4-[3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин -1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,9 г) выделяют хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, N--CHIRALPAK IG (партия № IG30CS-VL001), 4,6*100 мм, 3,0 мкм; элюирование градиентом 10–50% MeOH (20 mM NH₃); скорость потока: 2 мл/мин; 210 нм; t_(R), изомер 1, составляет 2,30 мин, со 100% эи, в виде белого твердого вещества (810 мг, 42,63%); t_(R), изомер 2, составляет 2,52 мин, со 100% эи, в виде белого твердого вещества (788 мг, 41,47%).

Способ 277 получения

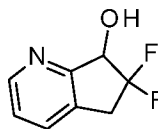
6,6-Дифтор-5,6-дигидро-7Н-циклопента[b]пиридин-7-он



F-TEDA (23,95 г, 67,61 ммоль) добавляют по частям к перемешанному раствору 5Н, 6Н-циклопента[b]пиридин-7-она (3,00 г, 22,53 ммоль) и Na₂SO₄ (16,00 г, 112,64 ммоль) в ACN (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (3 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 57,73%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 8,88 (дд, 1H), 8,14 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 3,75 (т, 2H).

Способ 278 получения

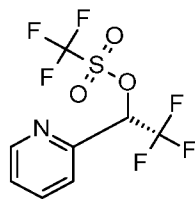
6,6-Дифтор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол



Перемешанный раствор 6,6-дифтор-3Н,4Н,5Н-циклопента[b]пиридин-7-она (1 г, 5,84 ммоль) в MeOH (10 мл) обрабатывают NaBH₄ (220 мг, 5,82 ммоль), и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (3 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 172,0 [M+H]⁺.

Способ 279 получения

(R)-2,2,2-Трифтор-1-(пиридин-2-ил)этилтрифторметансульфонат



Tf₂O (597,33 мг, 2,12 ммоль) добавляют по каплям при 0 °С к перемешанному раствору (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этанола (250 мг, 1,41 ммоль) и ТЕА (428,47 мг, 4,23 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивают смесь в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (1 x 20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, неочищенный продукт) в виде желтого масла. Продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 309,8 [M+H]⁺.

Следующее соединение получают по существу так же, как описано для (R)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этилтрифторметансульфоната, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации.

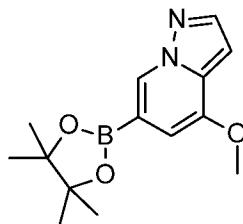
Таблица 33

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
280 ¹	6,6-дифтор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-ил-трифторметансульфонат		304,0

¹ Экстракты концентрируют в вакууме и не промывают солевым раствором, сушат над безводным Na₂O₄ или фильтруют.

Способ 281 получения

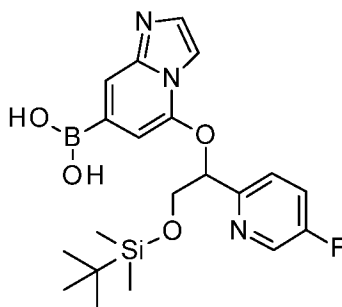
4-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин



К 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридину (5,00 г, 22,02 ммоль) и бис(пинаколато)дибору (6710,27 мг, 26,43 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют KOAc (6,48 г, 66,06 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (322,25 мг, 0,44 ммоль, 0,02 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере N₂. Смесь использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 275,1 [M+H]⁺.

Способ 282 получения

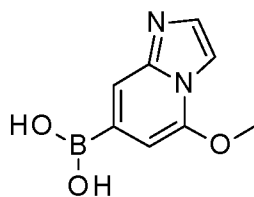
[5-[2-*tert*-Бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]бороновая кислота



Смесь трет-бутил-[2-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-диметилсилана (1,8 г, 4,27 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,62 г, 6,40 ммоль), KOAc (1,05 г, 10,67 ммоль), XPhos (0,24 г, 0,51 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,39 г, 0,427 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивают при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь использовали далее на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 432,1 [M+H]⁺.

Способ 283 получения

5-Метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновая кислота



Перемешанную смесь 7-хлор-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридина (1,00 г, 5,48 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,67 г, 6,57 ммоль) в 1,4-диоксане обрабатывают KOAc (1,61 г, 16,43 ммоль) и Xphos Pd G4 (0,05 г, 0,06 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и перемешивают в течение 8 ч при 80 °С. Смесь разбавляют H₂O (100 мл), подкисляют до pH 4 добавлением водного раствора HCl (1 Н) и экстрагируют *i*-PrOH : CHCl₃ (3 : 1) (3 x 200 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в

виде светло-розового твердого вещества (1,4 г, неочищенный продукт). ИЭР/МС m/z 193,0 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновой кислоты, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Катализатор также может представлять собой XPhos Pd G4.

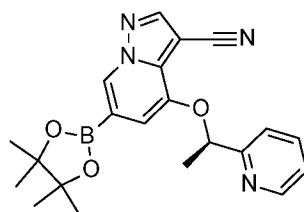
Таблица 34

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
284	3-Циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновая кислота		308,9
285	[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]бороновая кислота		302,0
286 ¹	(5-Метокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота		207,1

¹ Использовали 0,1 экв. Xantphos Pd G4 и 0,2 экв. X-Phos

Способ 287 получения

4-[(1R)-1-(Пиридин-2-ил)этокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил



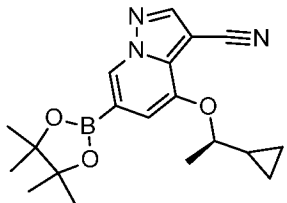
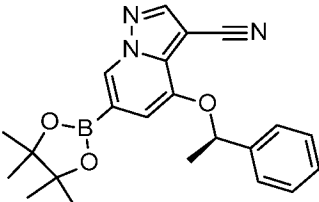
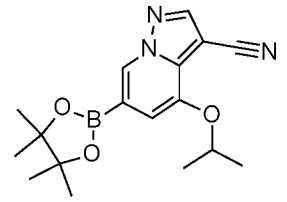
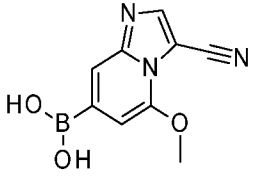
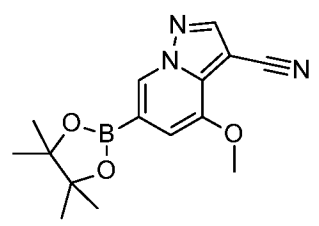
Перемешанный при комнатной температуре раствор 6-бром-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (1,40 г, 4,08 ммоль), KOAc (1,20 г,

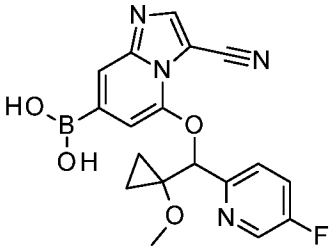
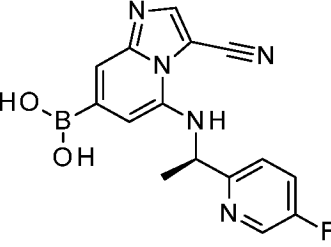
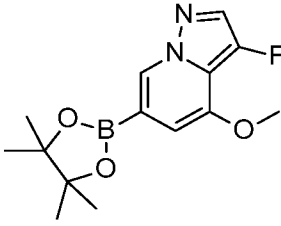
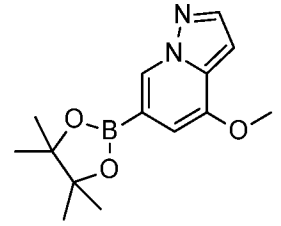
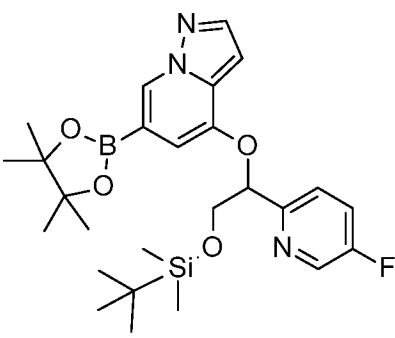
12,24 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,24 г, 4,90 ммоль) в диоксане (20,00 мл) в атмосфере N₂ обрабатывают Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,17 г, 0,20 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере N₂. Смесь фильтруют, промывают осадок на фильтре EtOAc (3 x 20 мл) и концентрируют фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества (2,5 г, неочищенное), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 391,3 [M+H]⁺.

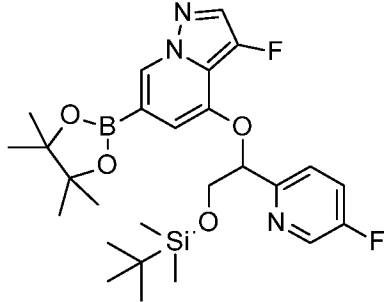
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от 80 °С до 100 °С. Основание может также представлять собой KF. Катализатор также может представлять собой Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(dppf)Cl₂, и его можно использовать отдельно или в комбинации с XPhos Pd G4.

Таблица 35

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
288	4-[(1S)-1-(Пиридин-2-ил)этокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		309,1
289 ¹	5-[(1R)-1-(Пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновая кислота		284,3
290 ²	4-[(1R)-1-Циклобутилэтокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-		368,2

	а]пиридин-3-карбонитрил		
291 ¹	4-[(1R)-1-Циклопропилэтокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		354,2
292 ¹	4-[(1R)-1-Фенилэтокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		390,2
293 ³	4-Изопропокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		246,0
294 ⁴	(3-Циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота		218,0
295 ⁵	4-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		300,2

296 ¹	[3-Циано-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]бороновая кислота		383,0
297	[3-Циано-5-[[[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]бороновая кислота		326,1
298	3-Фтор-4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин		293,2
299	4-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин		275,2
300	<i>трет</i> -Бутил-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтокси]диметилсилан, изомер 2		514,3

301	трет-Бутил-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-[3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтокси]диметилсилан, изомер 2		532,4
-----	---	--	-------

¹ Смесь использовали непосредственно без дополнительной очистки.

² Смесь фильтруют, промывают 1,4-диоксаном, концентрируют при пониженном давлении и используют непосредственно без дополнительной очистки.

³ Реакционную смесь фильтруют и очищают обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18.

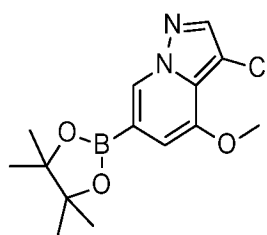
⁴ После обработки органические слои объединяют, промывают H₂O. Водный слой подкисляют до pH ~ 3–4 конц. HCl. Осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме.

⁵ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE/EtOAc (от 20 : 1 до 3 : 1).

^a Полученный материал использовали без дополнительной очистки.

Способ 302 получения

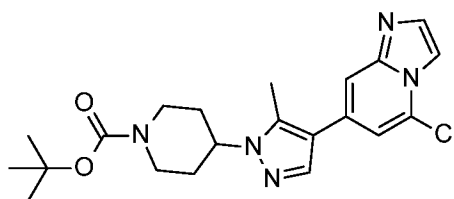
3-Хлор-4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин



Смесь 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (5,06 г, 18,46 ммоль) и NCS (2,47 г, 18,46 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) нагревают при 50 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь промывают H₂O, насыщ. водн. NaHCO₃, соевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (5,79 г, 18 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 227,0 [M+H-C₆H₁₂]⁺

Способ 303 получения

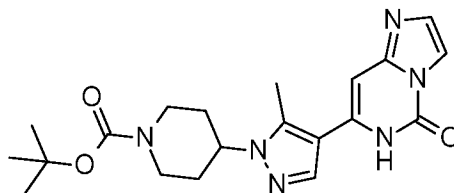
трет-Бутил 4-[4-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К 7-бром-5-хлоримидазо[1,2-а]пиридину (700,0 мг, 3,02 ммоль) и *трет*-бутил 4-[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилату (946,7 мг, 2,41 ммоль) в диоксане/Н₂О (4 : 1, 10,0 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (349,4 мг, 0,30 ммоль) и KF (527,0 мг, 9,07 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, и осадок на фильтре промывают EtOAc (3 x 100 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (1 : 2), с получением указанного в заголовке соединения (700 г, 55,6%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 416,2 [M+H]⁺.

Способ 304 получения

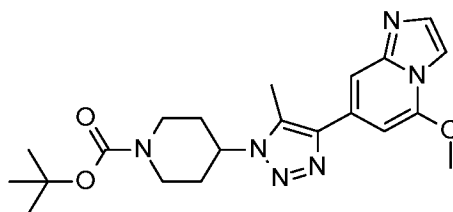
трет-Бутил 4-[5-метил-4-(5-оксо-6Н-имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



7-Хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5(6Н)-он (300 мг, 1,77 ммоль), трет-бутил 4-(5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,04 г, 2,65 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (127 мг, 0,27 ммоль) и K₃PO₄ (1,13 г, 5,31 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) обрабатывают Pd₂(dba)₃ (243 мг, 0,27 ммоль) и барботируют N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь герметизируют и нагревают с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляют H₂O и экстрагируют EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывают H₂O, затем соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до желтого масла. Масло растворяют в DCM и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, 1,18 ммоль, 66,7%) в виде твердого вещества. ИЭР/МС m/z 399,2 [M+H]⁺.

Способ 305 получения

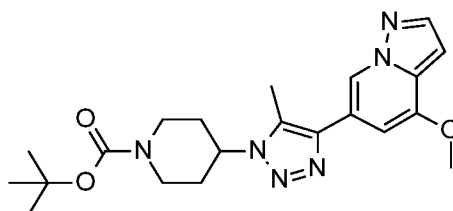
трет-Бутил 4-(4-[5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,60 г, 4,63 ммоль), 5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновой кислоты (1,33 г, неочищенный продукт), K_2CO_3 (1,92 г, 13,90 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,27 г, 0,23 ммоль), диоксана (8 мл) и H_2O (2,00 мл) перемешивают в течение 8 ч при 90 °С в атмосфере N_2 . Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (100 мл), промывают H_2O (50 мл) и затем солевым раствором (80 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (от 3 : 1 до 1 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, 18,2%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 413,3 $[M+H]^+$.

Способ 306 получения

трет-Бутил 4-[4-(4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

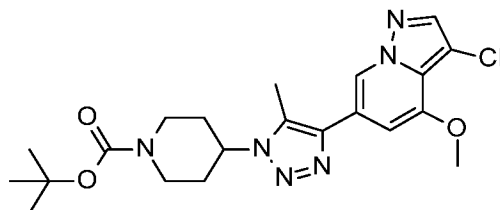


К 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридину (5 г, 18,24 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (6,93 г, 20,06 ммоль) в диоксане (80 мл) и воде (20 мл) добавляют K_2CO_3 (7,56 г, 54,72 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (0,24 г, 0,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 80 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

градиентом от 30% до 60% EtOAc в PE, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (4,5 г, 59,8%). ИЭР/МС m/z 413,2 $[M+H]^+$.

Способ 307 получения

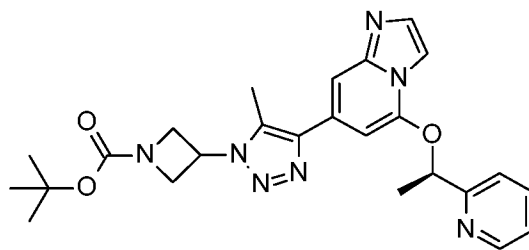
трет-Бутил 4-[4-(3-хлор-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор *трет*-бутил 4-(4-(4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (16,1 г, 39,02 ммоль) в $CHCl_3$ (50 мл) обрабатывают PPTS (981 мг, 3,90 ммоль), а затем NCS (5,21 г, 39,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 95 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают фазовой хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (17,7 г, 101%) в виде бесцветного твердого вещества. ИЭР/МС m/z 391,2 $[M+2H-tBu]^+$.

Способ 308 получения

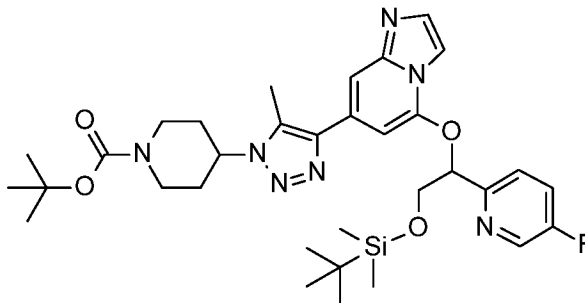
трет-Бутил 3-[5-метил-4-[5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]триазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



К 5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновой кислоте (1,00 г, 3,53 ммоль), *трет*-бутил 3-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилату (1,23 г, 3,89 ммоль) и K_2CO_3 (1,46 г, 10,60 ммоль) в диоксане (8,00 мл) и H_2O (2,00 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (0,41 г, 0,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Перемешивают полученную смесь при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5% до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (550 мг, 32,74%). ИЭР/МС m/z 476,1 $[M+H]^+$.

Способ 309 получения

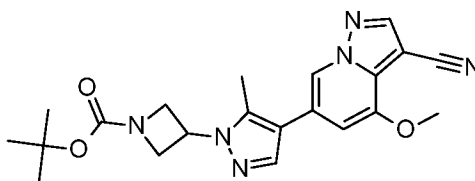
трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь 5-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-бороновой кислоты (1,6 г, 3,71 ммоль), *трет*-бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,41 г, 4,08 ммоль), K₂CO₃ (1,54 г, 11,13 ммоль), Pd(DtBPF)Cl₂ (242 мг, 0,37 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (5 мл) перемешивают при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE : EtOAc (от 1 : 2 до 1 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 49,63%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 652,4 [M+H]⁺.

Способ 310 получения

трет-Бутил 3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



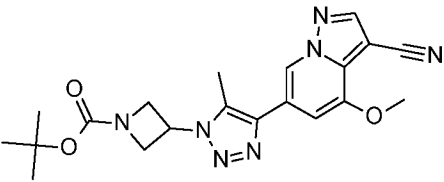
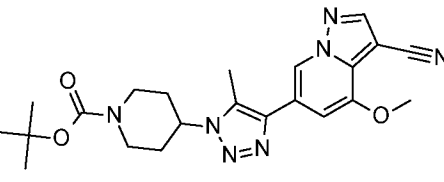
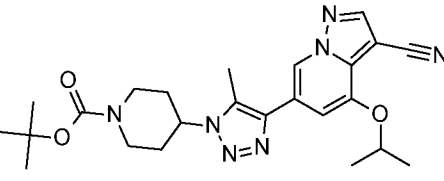
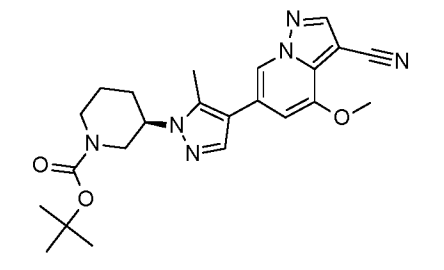
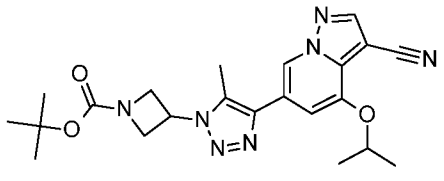
Перемешанный раствор *трет*-бутил 3-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (2,50 г, 7,91 ммоль) и 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (2,37 г, 7,91 ммоль) в смеси диоксан : H₂O (80 мл : 20 мл) обрабатывают K₂CO₃ (3,28 г, 23,72 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,09 г, 0,08 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение ночи при 100 °С в атмосфере N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят реакцию добавлением H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (1x150 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток

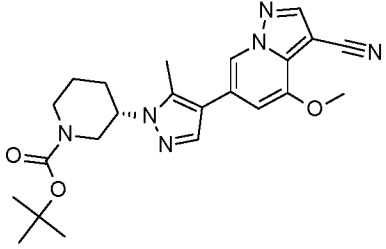
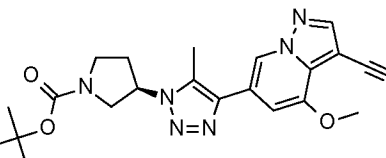
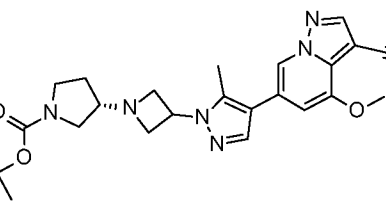
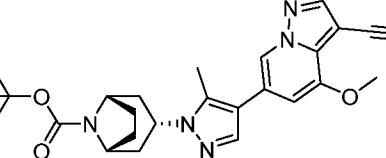
очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE : EtOAc (10 : 1 – 1 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (1,88 г, 58,21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 8,61–8,51 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 5,41–5,26 (м, 1H), 4,37–4,26 (м, 2H), 4,18 (д, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

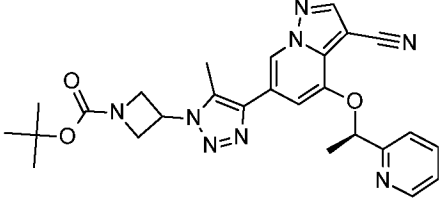
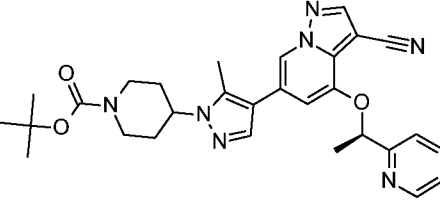
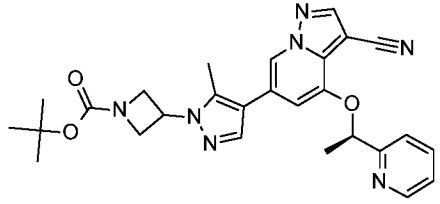
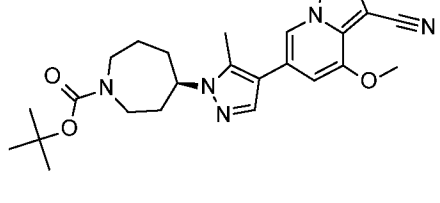
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от 80 °С до 100 °С. Растворитель также может представлять собой толуол : H₂O. Основание также может представлять собой KOAc, K₃PO₄ или KF. Катализатор также может представлять собой CsF, Pd(AcO)₂, PCy₃, Pd(dppf)Cl₂ DCM, Pd₂(dba)₃·CHCl₃ или Pd(dppf)Cl₂, отдельно или в комбинации с X-Phos или Xphos Pd G4. Альтернативно реакцию можно проводить без катализатора. Смесь также можно экстрагировать PE и CHCl₃ : *i*-PrOH.

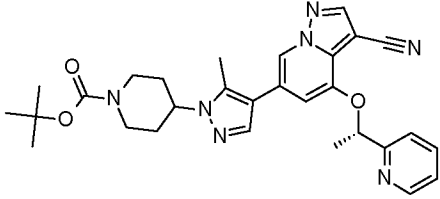
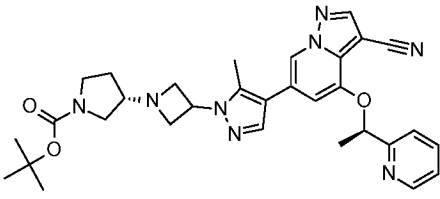
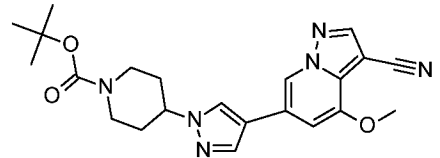
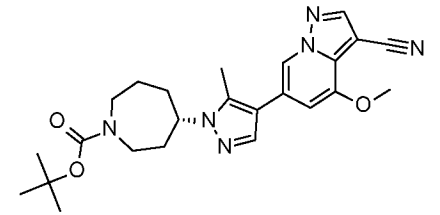
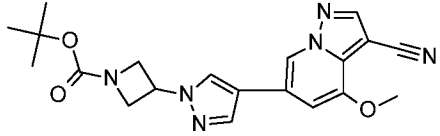
Таблица 36

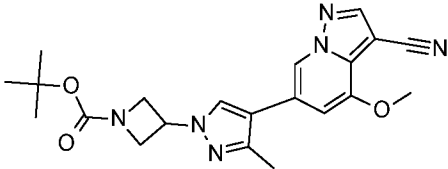
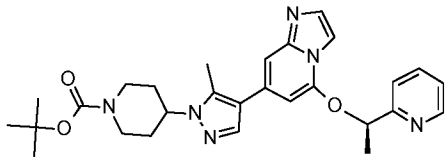
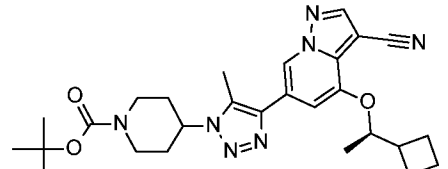
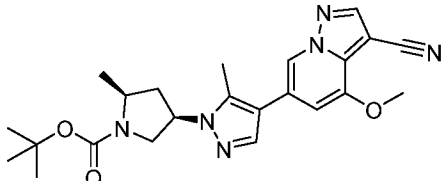
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
311	трет-Бутил (3R)-3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		423,2
312	трет-Бутил (3S)-3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		423,1

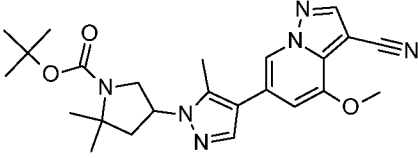
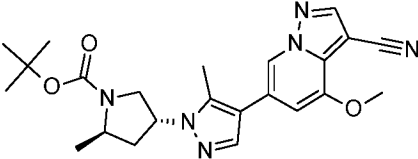
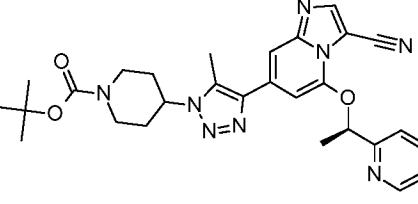
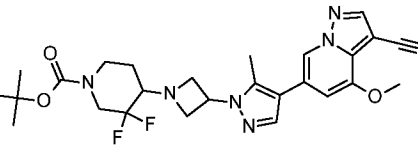
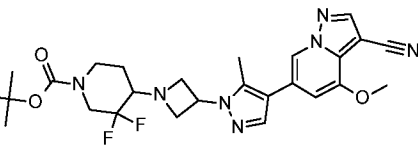
313	трет-Бутил 3-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метил-1,2,3-триазол-1- ил)азетидин-1- карбоксилат		410,3
314 ¹	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метил-1,2,3-триазол- 1-ил)пиперидин-1- карбоксилат		438,2
315	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4- изопропоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метил-1,2,3-триазол- 1-ил)пиперидин-1- карбоксилат		466,3
316	трет-Бутил (3R)-3-(4- [3-циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1-ил) пиперидин-1- карбоксилат		437,3
317 ²	трет-Бутил 3-(4-[3- циано-4- изопропоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метил-1,2,3-триазол- 1-ил)азетидин-1- карбоксилат		

318	трет-Бутил (3S)-3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		437,1
319 ³	трет-Бутил (3R)-3-(4-(3-циано-4-метоксипиразоло [1,5-а]пиридин -6-ил) -5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил) пирролидин -1-карбоксилат		424,3
320 ⁴	трет-Бутил (3S)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат		478,4
321	трет-Бутил (1R, 3s, 5S)-3-(4-(3-циано-4-метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат		

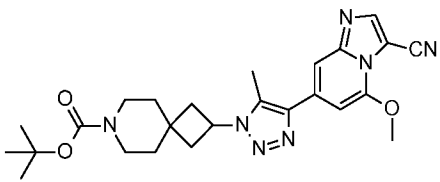
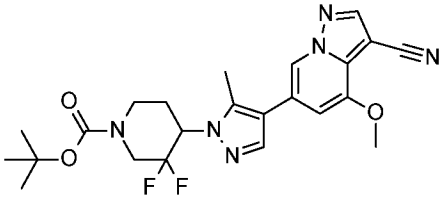
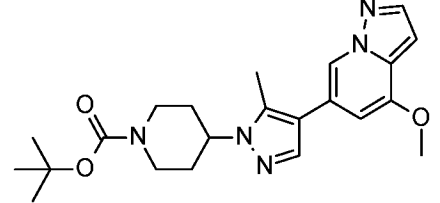
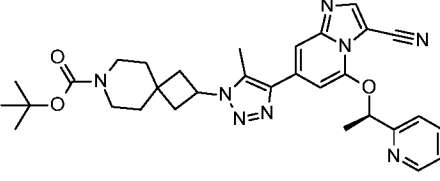
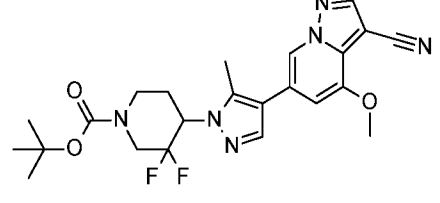
322	трет-Бутил 3-(4-[3- циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]-5- метил-1,2,3-триазол-1- ил)азетидин-1- карбоксилат		501,4
323 ⁵	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		528,4
324 ⁵	трет-Бутил 3-(4-[3- циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1- карбоксилат		500,3
325	трет-Бутил (4R)-4-(4- [3-циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азепан-1- карбоксилат		451,1

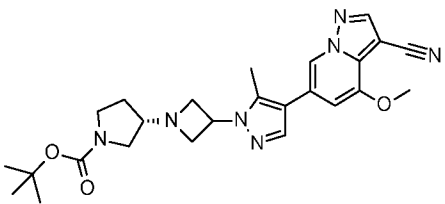
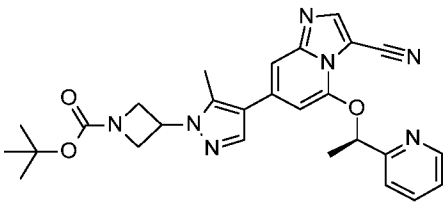
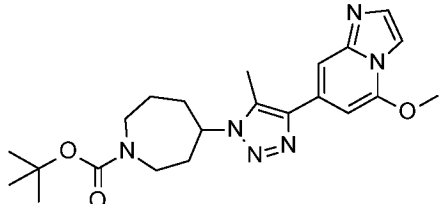
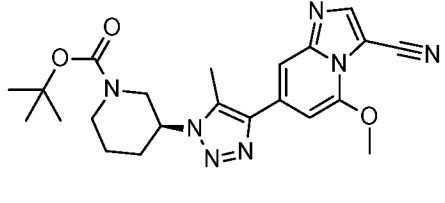
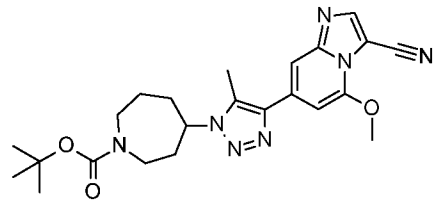
326 ⁶	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4-[(1S)-1- (пиридин-2- ил)пропокси]пиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		528,3
327	трет-Бутил (3S)-3-[3- (4-[3-циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этокси]пиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбоксилат		569,4
328	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6- ил]пиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		423,3
329	трет-Бутил (4S)-4-(4- [3-циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азепан-1- карбоксилат		451,2
330	трет-Бутил 3-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-		339,3

	ил]пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		
331	трет-Бутил 3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-3-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		a
332	трет-Бутил 4-(4-[5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		503,2
333	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-циклобутилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		506,3
334	трет-Бутил (2S, 4R)-4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		437,3

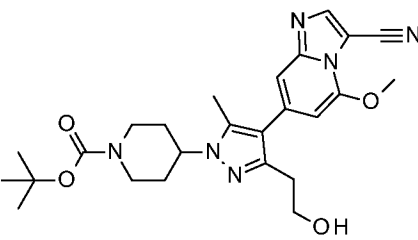
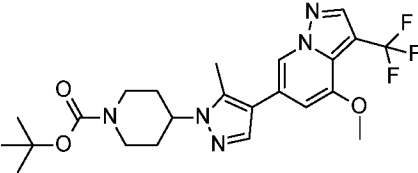
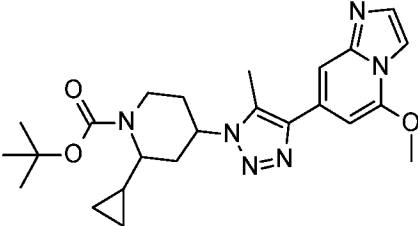
335	трет-Бутил 4-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1-ил)- 2,2- диметилпирролидин- 1-карбоксилат		451,2
336 ²	трет-Бутил (2R, 4R)-4- (4-[3-циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1-ил)-2- метилпирролидин-1- карбоксилат		437,20
337 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3- циано-5-[(1R)-1-(2- пиридил)этокси]имида зо[1,2-а]пиридин-7- ил]-5-метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		504,3
338	трет-Бутил 4-[3-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1-ил]-3,3- дифторпиперидин-1- карбоксилат, изомер 1		528,2
339	трет-Бутил 4-[3-(4-[3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)азетидин-1-ил]-3,3- дифторпиперидин-1- карбоксилат, изомер 2		528,3

	ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		
340	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-циклобутилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.		449,2 ^b
341 ⁸	трет-Бутил 4-[4-(5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		416,2
342 ²	трет-Бутил 2-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		587,2
343 ⁹	трет-Бутил 4-[4-(5-метокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		427,2

344 ^{10, 11}	трет-Бутил 2-[4-(3- циано-5- метоксиимидазо[1,2- а]пиридин-7-ил)-5- метилтриазол-1-ил]-7- азаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат		478,2
345 ¹³	трет-Бутил 4-[4-(3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метилпиразол-1-ил]- 3,3-дифторпиперидин- 1-карбоксилат		473,3
346 ¹⁴	трет-Бутил 4-[4-(4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метилпиразол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		412,2
347 ¹⁵	трет-Бутил 2-[4-[3- циано-5-[(1R)-1-(2- пиридил)этокси] имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1-ил]-7- азаспиро[3.5]нонан-7- карбоксилат		569,0
348 ¹³	трет-Бутил 4-(4-(3- циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метил-1H-пиразол-1- ил)-3,3-		473,3

	дифторпиперидин-1-карбоксилат		
349 ¹⁶	трет-Бутил (3S)-3-[3-[4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат		478,3
350 ¹	трет-Бутил 3-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат		500,1
351 ¹⁷	трет-Бутил 4-[4-(5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		c
352 ¹⁸	трет-Бутил (3S)-3-[4-(3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		438,1
353 ^{10, 21}	трет-Бутил 4-[4-(3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-		452,3

	ил]азепан-1- карбоксилат		
354 ^{10, 19, 20}	трет-Бутил 4-[4-[3- циано-5-[[(1R)]-1-(5- фтор-2- пиридил)этил]амино] имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		546,3
355 ^{10, 21, 18}	трет-Бутил (3R)-3-[4- (3-циано-5- метоксиимидазо[1,2- а]пиридин-7-ил)-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		438,3
356 ^{22, 23}	трет-Бутил 4-[4-(3- фтор-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		431,2
357 ²³	цис-трет-Бутил 4-[3- [4-(4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метилтриазол-1- ил]циклобутил]пипера- зин-1-карбоксилат		468,3

358 ²⁴	трет-Бутил 4-[4-(3-циано-5-метоксиимдазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		481,3
359 ²⁵	трет-Бутил 4-[4-[4-метокси-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		424,8 [M+H- C4H8] ⁺
360 ²⁶	трет-Бутил (2SR, 4RS)-2-циклопропил-4-[4-(5-метоксиимдазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		453,2

¹ Препаративная ТСХ (EtOAc : PE = 1 : 1).

² Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

³ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18, ACN в H₂O (0,1% FA).

⁴ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; ACN в H₂O (0,1% NH₃H₂O).

⁵ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; ACN в H₂O.

⁶ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18, H₂O (0,1% FA).

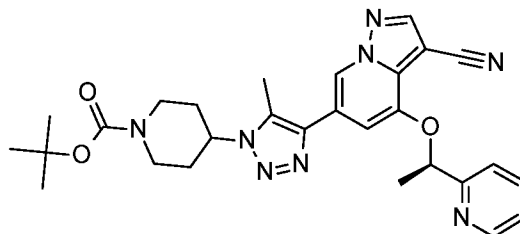
- ⁷ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование градиентом DCM : MeOH.
- ⁸ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (1 : 2)
- ⁹ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка, C18, от 40% до 70% ACN в H₂O (0,1% FA).
- ¹⁰ Катализатор: Pd(DtBPF)Cl₂.
- ¹¹ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (1 : 1).
- ¹³ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 4 : 1 до 1 : 2).
- ¹⁴ Колоночная флеш-хроматография на силикагеле, элюирование от 10% до 60% EtOAc в PE.
- ¹⁵ Препаративная ТСХ (EtOAc).
- ¹⁶ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование градиентом DCM : MeOH (20 : 1).
- ¹⁷ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ¹⁸ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ¹⁹ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование от 50% до 100% EtOAc в PE.
- ²⁰ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование градиентом DCM : MeOH (от 20 : 1 до 12 : 1).
- ²¹ В качестве основания использовали Cs₂CO₃.
- ²² В качестве катализатора использовали Pd(DtBPF)Cl₂
- ²³ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 2 : 1 до 1 : 1).
- ²⁴ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 2 : 1 до 1 : 1).
- ²⁵ Колоночная хроматография на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EtOAc в гептане.
- ²⁶ Обращенно-фазовая флеш-хроматография со следующими условиями: колонка, C18; от 10% до 50% ACN в H₂O.
- ^a ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,82 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,86–3,73(м, 1H), 3,65–3,37 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,09–2,01 (м, 1H), 1,94–1,81(м, 1H), 1,54 (с, 9H), 1,49–1,14 (м, 4H).

^b ИЭР/МС m/z $[M+2H-tBu]^+$.

^c ¹H ЯМР (300 МГц, *d*₆-DMSO) δ 8,59–8,49 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 5,24–5,11(м, 1H), 4,38–4,28(м, 2H), 4,22–4,12 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Способ 361 получения

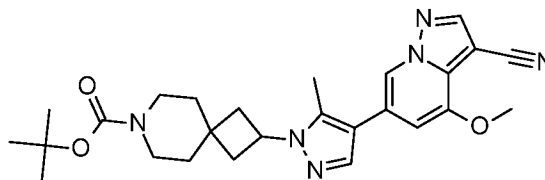
трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор 4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил) этокси]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (500 мг, 1,28 ммоль), *трет*-бутил 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (487 мг, 1,41 ммоль), K₂CO₃ (531 мг, 3,84 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (148 мг, 0,13 ммоль), H₂O (2 мл) и диоксана (8 мл) перемешивают в течение ночи при 100 °С в атмосфере N₂. Смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (354 мг, 52,27%). ИЭР/МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

Способ 362 получения

трет-Бутил 2-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



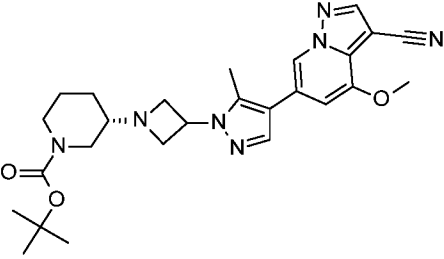
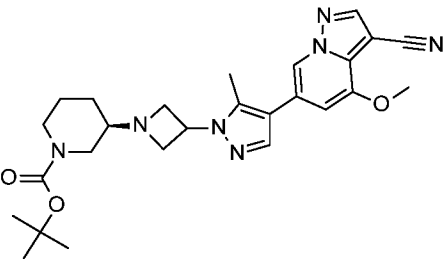
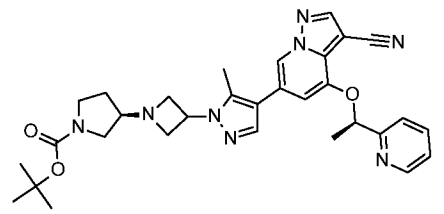
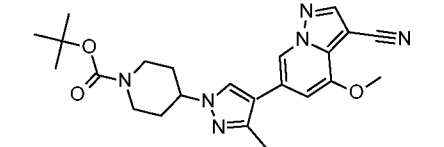
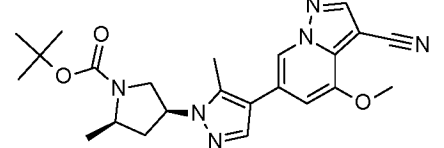
Перемешанную смесь *трет*-бутил 2-(4-бром-5-метилпиразол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (200,00 мг, 0,52 ммоль) и 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (171,24 мг, 0,57 ммоль) в диоксане (4,00 мл) и H₂O (1 мл) обрабатывают по частям K₂CO₃ (215,77 мг, 1,56 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (120,27 мг, 0,10 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере

N₂. Смесь перемешивают в течение 2 часов при 80 °С в атмосфере N₂. Охлаждают смесь до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом PE/EtOAc (от 3 : 1 до 2 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (110 г, 44,3%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 462,3 [M-tBu+ACN+H]⁺.

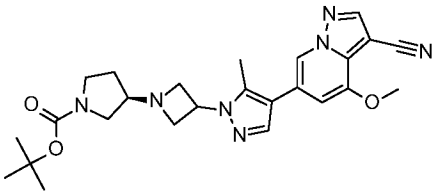
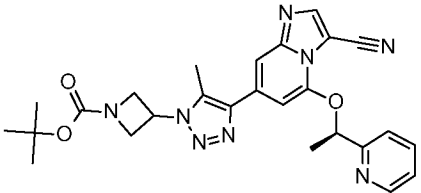
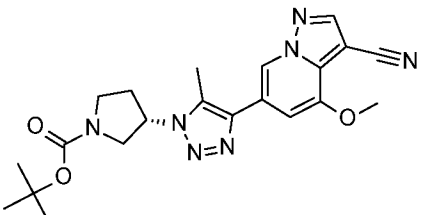
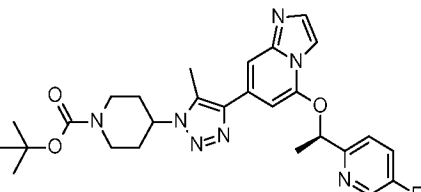
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 2-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты и оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций. Температура варьируется в диапазоне от 80 °С до 100 °С. В качестве растворителя можно использовать также толуол : H₂O. В качестве катализатора можно использовать также Pd(AcO)₂, PCy₃, XPhos Pd G2, XPhos Pd G4 или Pd(dppf)Cl₂ или можно не использовать катализатор. В качестве основания можно использовать также K₃PO₄, KF или CsF. В качестве катализатора можно использовать также Pd(DtBPF)Cl₂.

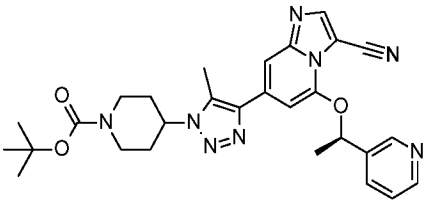
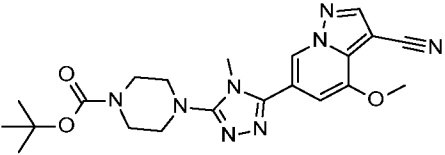
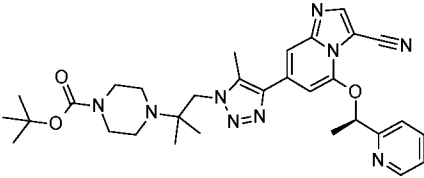
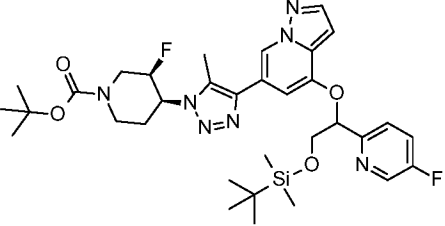
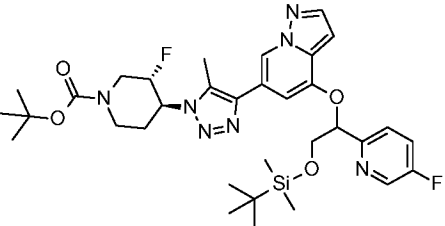
Таблица 37

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
363 ¹	трет-Бутил 4-[4-(3-циано-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		465,3
364	трет-Бутил (1R, 3r, 5S)-3-(4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат		463,1

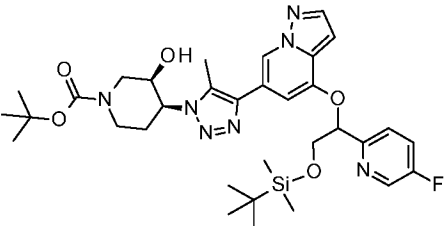
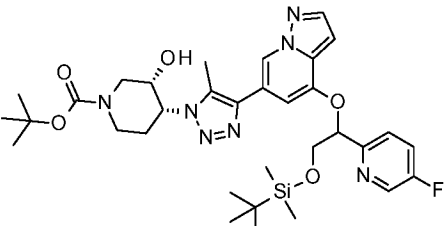
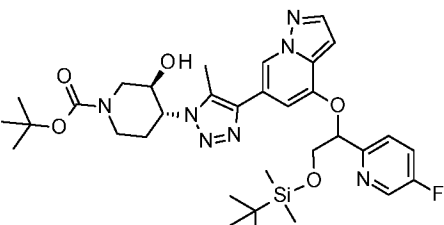
365	трет-Бутил (3S)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		492,3
366	трет-Бутил (3R)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		392,20
367	трет-Бутил (3R)-3-[3-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат		569,3
368	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-3-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		381,1 [M-tBu +H] ⁺
369	трет-Бутил (2R, 4S)-4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-		437,3

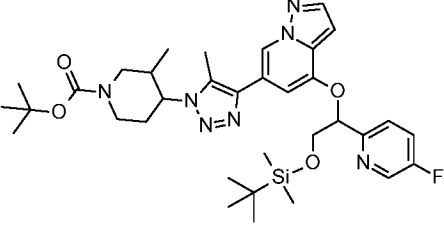
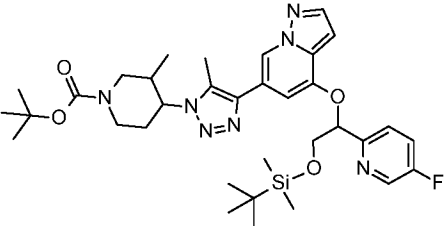
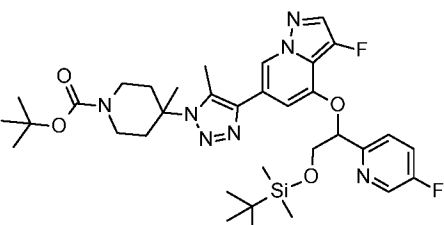
	метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		
370	трет-Бутил (2S, 4S)-4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат		437,3
371	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-циклопропилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		492,3
372	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-циклопропилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.		491,3
373	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-фенилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		528,3

374 ²	трет-Бутил (3R)-3-(3-(4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		478,3
375	трет-Бутил 3-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		501,3
376 ³	трет-Бутил (3S)-3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		424,2
377	трет-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		

378 ⁴	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		529,2
379 ⁵	трет-Бутил 4-[5-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат		439,2
380 ⁵	трет-Бутил 4-[2-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-1,1-диметилэтил]пиперазин-1-карбоксилат		586,3
381 ⁶	трет-Бутил (3R,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		670,3
382 ⁷	трет-Бутил (3S,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-		670,3

	метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		
383 ⁸	трет-Бутил (3S,4R)-4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		670,4
384 ⁹	трет-Бутил (3R,4R)-4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		670,4
385 ¹⁰	(1r,3r)-3-(4-(3-Хлор-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ол		334,2
386 ¹¹	трет-Бутил (3S,4S)-4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-		668,3

	метилтриазол-1-ил]-3- гидроксипиперидин-1- карбоксилат, изомер 2		
387 ¹²	трет-Бутил (3R,4S)-4-[4- [4-[2-[трет- бутил(диметил)силил]окс и-1-(5-фтор-2- пиридил)этоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метилтриазол-1-ил]-3- гидроксипиперидин-1- карбоксилат, изомер 2		668,4
388 ¹²	трет-Бутил (3S,4R)-4-[4- [4-[2-[трет- бутил(диметил)силил]окс и-1-(5-фтор-2- пиридил)этоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метилтриазол-1-ил]-3- гидроксипиперидин-1- карбоксилат, изомер 2		668,3
389 ¹³	трет-Бутил (3R,4R)-4-[4- [4-[2-[трет- бутил(диметил)силил]окс и-1-(5-фтор-2- пиридил)этоксипиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метилтриазол-1-ил]-3- гидроксипиперидин-1- карбоксилат, изомер 2		668,4

390 ¹⁴	трет-Бутил (3RS,4RS)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-и-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		666,3
391 ⁶	трет-Бутил (3RS,4SR)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-и-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		666,2
392 ¹⁵	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-и-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		684,5

¹ Колонка ISCO, элюирование гексаны : EtOAc (10–100%).

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом DCM : MeOH (20 : 1).

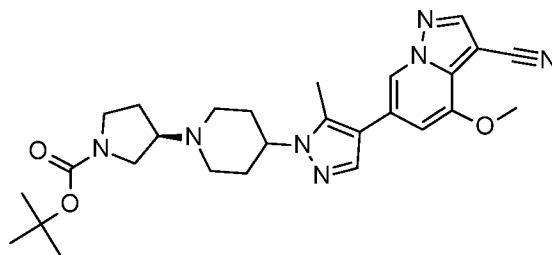
³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0% до 10% MeOH в DCM.

⁴ Очистка препаративной ТСХ (EA)

- ⁵ Очистка обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ⁶ Очистка препаративной ТСХ, РЕ : EtOAc (1 : 1).
- ⁷ Очистка препаративной ТСХ (EA).
- ⁸ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EtOAc (1 : 3).
- ⁹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EtOAc (2 : 3).
- ¹⁰ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0% до 10% MeOH в DCM.
- ¹¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EA (2 : 3).
- ¹² Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EA (от 1 : 1 до 1 : 2).
- ¹³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка C18; элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH).
- ¹⁴ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EtOAc (3 : 1).
- ¹⁵ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EA (от 2 : 1 до 1 : 1).

Способ 393 получения

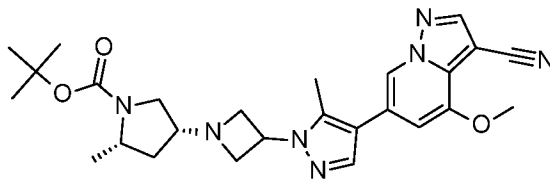
трет-Бутил (3R)-3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



(Трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (10 мл, 8,32 ммоль) добавляют по каплям в течение 5 мин к перемешанному раствору 4-метокси-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (400,00 мг, 1,18 ммоль) и DIEA (307,36 мг, 2,37 ммоль) в DCM (5,00 мл) при -60 °С в атмосфере N₂. Перемешивают смесь в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂, промывают H₂O (3 x 20 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом DCM : MeOH (9 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (411 мг, 68,36%). ИЭР/МС *m/z* 506,3 [M+H]⁺.

Способ 394 получения

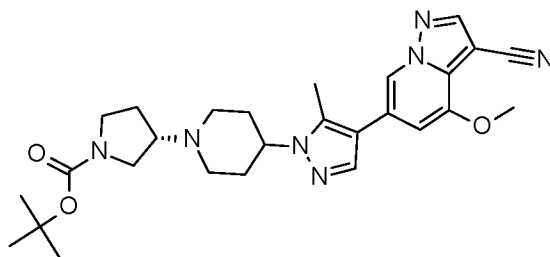
трет-Бутил (2S,4R)-4-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



Tf₂O (420,55 мг, 1,491 ммоль) добавляют по каплям к перемешанному раствору *трет*-бутил (2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (300,00 мг, 1,491 ммоль) и DIEA (577,94 мг, 4,472 ммоль) в DCM (5,00 мл) при -70 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Затем к перемешанному раствору 6-[1-(азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (400,00 мг, 0,95 ммоль) и DIEA (367,20 мг, 2,84 ммоль) в DCM (20,00 мл) при -70 °С в атмосфере N₂ добавляют по каплям раствор *трет*-бутил (2S,4S)-2-метил-4-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата. Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, гасят реакцию добавлением H₂O (50 мл) и экстрагируют DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ТСХ (EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (80 мг, 17,18%). ИЭР/МС *m/z* 492,2 [M+H]⁺.

Способ 395 получения

трет-Бутил (3S)-3-(4-(4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат

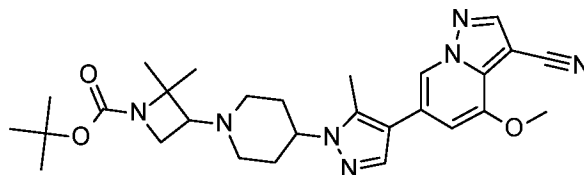


Смесь 4-метокси-6-(5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (300,00 мг, 0,89 ммоль), *трет*-бутил (3R)-3-(метансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (2,37 г, 8,92 ммоль) и K₂CO₃ (369,75 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (3,00 мл) перемешивают в течение 4 ч при 150 °С в атмосфере N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H₂O (20 мл) и экстрагируют DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным

водным раствором NaCl (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом DCM : MeOH (95 : 5 – 90 : 10), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (260 мг, 57,66%). ИЭР/МС m/z 506,4 [M+H]⁺.

Способ 396 получения

трет-Бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат



Смесь 6-(1-[1-[1-(дифенилметил)-2,2-диметилазетидин-3-ил]пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (400,00 мг, 0,68 ммоль), Вos₂O (447,11 мг, 2,05 ммоль) и Pd(OH)₂/C (287,69 мг) в MeOH (10,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере H₂. Полученную смесь фильтруют, остаток на фильтре промывают MeOH (2 x 30 мл), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 30% до 33% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (260 мг, 73,27%). ИЭР/МС m/z 520,4 [M+H]⁺.

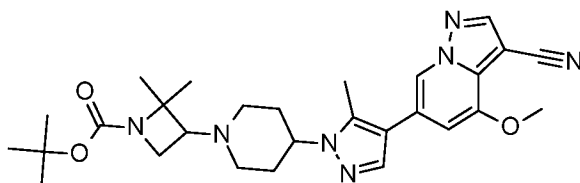
Способ 397 получения

трет-Бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат, изомер 1

и

Способ 398 получения

трет-Бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат, изомер 2

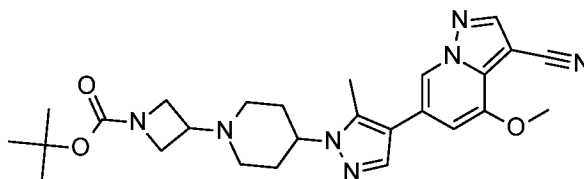


Изомеры *трет*-бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилата (390,00 мг)

разделяли препаративной хиральной хроматографией со следующими условиями: колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; элюирование градиентом 30% *i*PrOH в гексанах (10 mM NH₃ MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/220 нм; *t*_(R), изомер 1, составляет 10,2 мин (110 мг, 28,21%), в виде желтого твердого вещества со 100% эи; *t*_(R), изомер 2, составляет 12,7 мин (120 мг, 30,77%), в виде желтого твердого вещества с 99,6% эи. ИЭР/МС *m/z* 520,4 [M+H]⁺.

Способ 399 получения

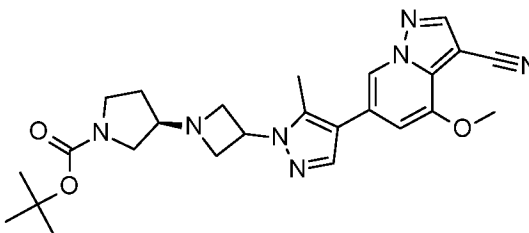
трет-Бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (101,18 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (4,00 мл) добавляют к 4-метокси-6-(5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилу (100,00 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивают в течение 1 ч при 40 °С. Раствор охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют NaBH₃CN (37,14 мг, 0,591 ммоль) и перемешивают смесь в течение 15 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют EtOAc (50 мл) и промывают H₂O (2 x 50 мл). Органический экстракт сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (130 мг, 89,5%). ИЭР/МС *m/z* 492,2 [M+H]⁺.

Способ 400 получения

трет-Бутил (3R)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат

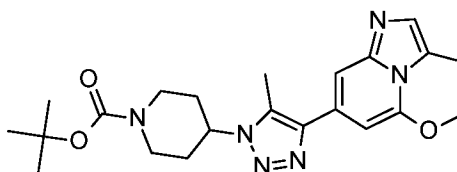


6-[1-(азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (241 мг, 0,78 ммоль) добавляют к перемешанному раствору *трет*-бутил (3S)-

3-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилата (2,3 мл, 0,78 ммоль, 3,4 М в DCM) в DCM (5 мл) при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . После перемешивания раствора в течение 1 ч при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ дополнительно добавляют *трет*-бутил (3S)-3-(трифторметансульфонилокси)пирролидин-1-карбоксилат (2,3 мл, 0,78 ммоль, 3,4 М в DCM) и продолжают перемешивание при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение еще часа. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают H_2O (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: C18; элюирование градиентом от 35% до 60% ACN в H_2O (0,1% NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (80 мг, 20,6%). ИЭР/МС m/z 478,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 401 получения

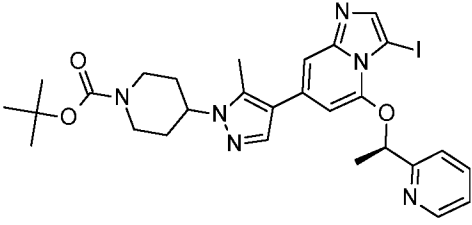
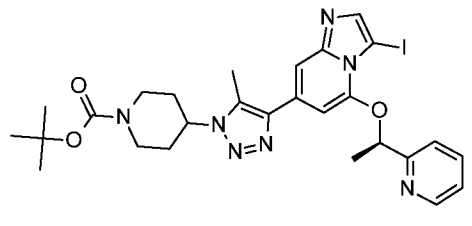
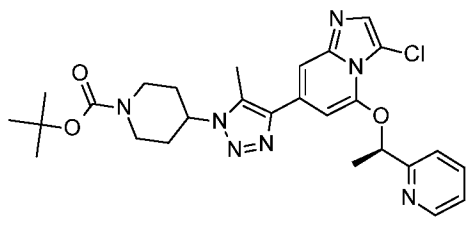
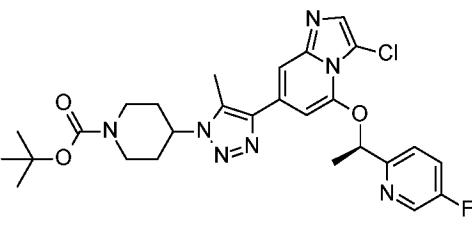
трет-Бутил 4-(4-[3-иод-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Перемешанный при комнатной температуре раствор *трет*-бутил 4-(4-[5-метоксиимидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,21 ммоль) в DCM (6 мл) обрабатывают NIS (300 мг, 1,33 ммоль) и перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают H_2O (20 мл) и затем соевым раствором (20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, неочищенный продукт), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(4-[3-иод-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Соединение также можно хлорировать с помощью NCS или 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона. Реакцию можно погасить добавлением Na_2O_3 , и смесь также можно экстрагировать DCM. Температура варьируется в диапазоне от $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной.

Таблица 38

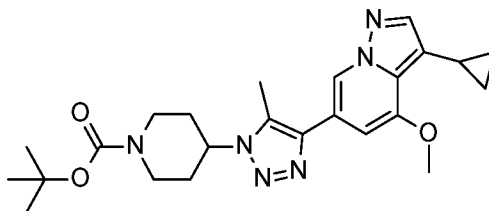
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
402	трет-Бутил 4-(4-[3-иод-5- [(1R)-1-(пиридин-2- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		629,2
403	трет-Бутил 4-(4-[3-иод-5- [(1R)-1-(пиридин-2- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5-метил- 1,2,3-триазол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		630,2
404	трет-Бутил 4-(4-[3-хлор-5- [(1R)-1-(пиридин-2- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5-метил- 1,2,3-триазол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		538,3
405	трет-Бутил 4-[4-[3-хлор-5- [(1R)-1-(5-фтор-2- пиридил)этокси]имидазо[1, 2-а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		556,2

406	2-[(1R)-1-([7-хлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил]окси)этил]пиридин		400,0
407	трет-Бутил 4-[4-(5-хлор-3-иодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		542,1
408	трет-Бутил 4-[4-(3-иод-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		553,0
409 ¹	трет-Бутил 4-[4-(3-иод-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		538,7
500	трет-Бутил (2SR,4RS)-2-циклопропил-4-[4-(3-иод-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		579,0

¹ Очистка флеш-хроматографией на силикагеле с элюированием от 0% до 100% EtOAc в гептане.

Способ 501 получения

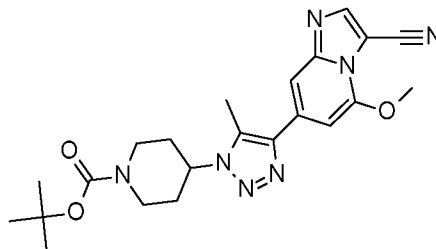
трет-Бутил 4-[4-(3-циклопропил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил 4-[4-(3-иод-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,929 ммоль) в смеси толуол : H₂O 10 : 1 (6,6 мл) добавляют циклопропилбороновую кислоту (160 мг, 1,86 ммоль), K₃PO₄ (986 мг, 4,64 ммоль), трициклогексилфосфан (57,3 мг, 0,204 ммоль) и PdOAc₂ (22,9 мг, 0,102 ммоль) и нагревают смесь при 100 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл), слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 19%). ИЭР/МС *m/z* 452,9 [M+H]⁺.

Способ 502 получения

tert-Бутил 4-(4-[3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

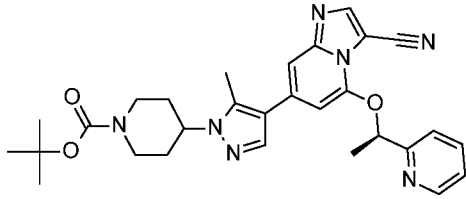
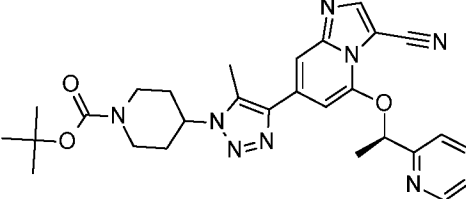
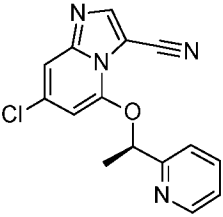
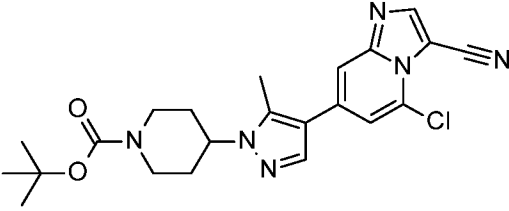


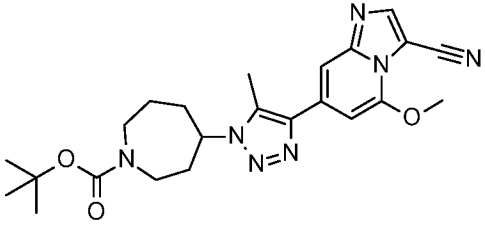
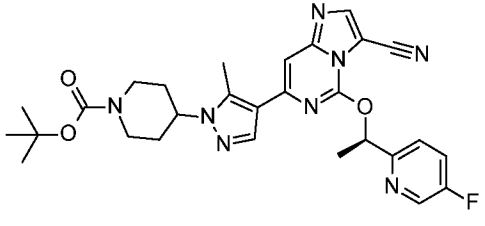
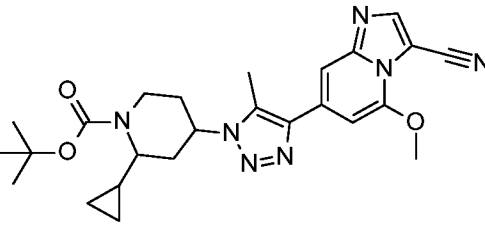
Раствор *tert*-бутил 4-(4-[3-иод-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, неочищенный продукт), DMF (8,00 мл) и CuCN (173,01 мг, 1,93 ммоль) перемешивают в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере N₂. Смесь разбавляют DCM (100 мл), промывают H₂O (20 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 50% до 70% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 46%). ИЭР/МС *m/z* 438,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *tert*-бутил 4-(4-[3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов,

оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется от 80 °С до 100 °С. Реакцию также можно погасить добавлением H₂O или водного раствора NH₄OH и смесь можно экстрагировать EtOAc или DCM.

Таблица 39

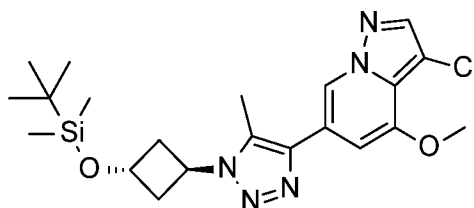
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
503	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		528,4
504	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		529,3
505	7-Хлор-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		299,1
506	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(5-хлор-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		441,1

507	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		452,0
508 ¹	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,2
509	<i>трет</i> -Бутил (2SR,4RS)-4-[4-(3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]-2-циклопропилпиперидин-1-карбоксилат		478,2

¹ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EtOAc в DCM.

Способ 510 получения

6-(1-((1r, 3r)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-хлор-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин

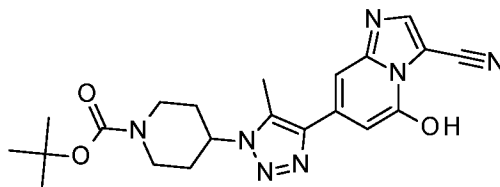


Раствор (1r, 3r)-3-(4-(3-хлор-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ола (1,03 г, 3,09 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (930 мг, 6,17 ммоль) в DCM (15 мл) и имидазол (420 мг, 6,17 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь непосредственно загружают в колонку с силикагелем, которую элюировали от 0% до 100% EtOAc в

гептане, с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 1,56 ммоль) в виде твердого вещества. ИЭР/МС m/z 448,2 $[M+H]^+$.

Способ 511 получения

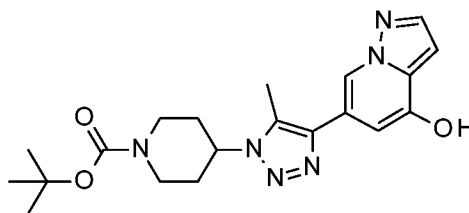
трет-Бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



NaOH (50% водн.) (8,23 г, 102,856 ммоль) добавляют по каплям к перемешанному раствору *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (15,00 г, 34,29 ммоль) и NDM (10,41 г, 51,43 ммоль) в DMA (200,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 °С в атмосфере N_2 . Смесь разбавляют H_2O (1500 мл) и PE (500 мл), и подкисляют до pH 4 добавлением FA. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией, промывают H_2O (2 x 50 мл), PE (2 x 100 мл) и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13 г, 89,54%). ИЭР/МС m/z 424,2 $[M+H]^+$.

Способ 512 получения

трет-Бутил 4-[4-(4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К *трет*-бутил 4-[4-(4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилату (900 мг, 2,18 ммоль) и NaOH в воде (523,60 мг, 6,55 ммоль, 50% в воде) в DMA (10 мл) добавляют додекан-1-тиол (883 мг, 4,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают при температуре 50 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляют водой (150 мл) и PE (50 мл). Смесь подкисляют до pH 4 с помощью FA. Перемешивают смесь в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученный осадок промывают водой (3 x 10 мл) и солевым раствором (3 x 10 мл). Твердые вещества концентрируют в вакууме с получением указанного в

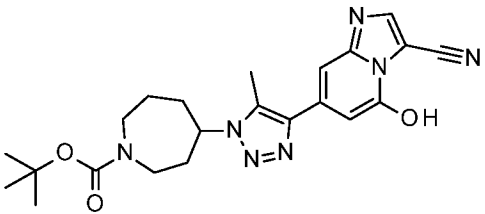
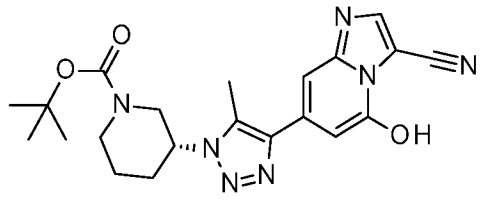
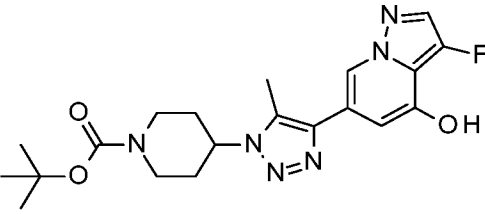
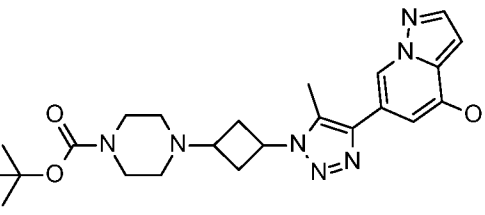
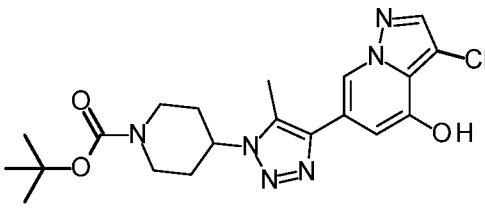
заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (740 мг, 85,12%).

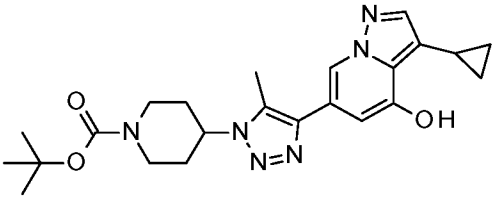
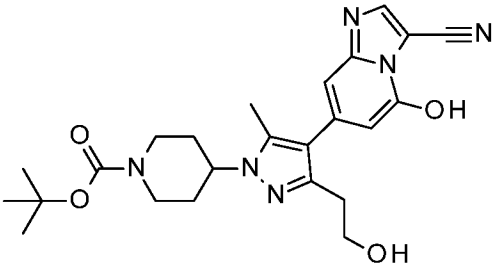
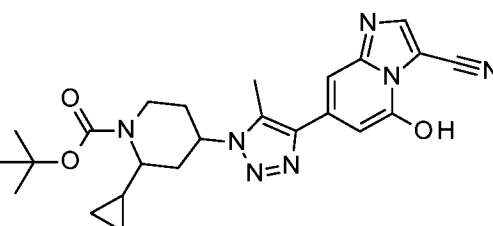
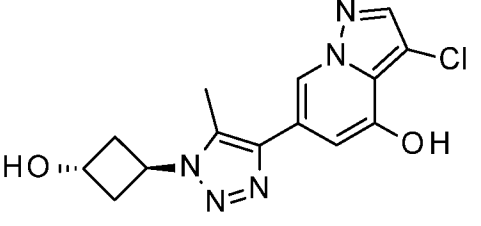
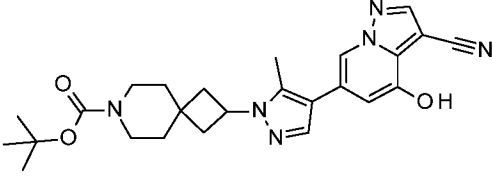
ИЭР/МС m/z 399,2 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-[4-(4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 40

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
513 ¹	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(5-гидрокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		413,3
514 ²	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		398,0
515	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i>)-3-[4-(3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		424,2

516 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циано-5-гидроксиимдазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		438,4
517 ⁴	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-[4-(3-циано-5-гидроксиимдазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		424,2
518	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-фтор-4-гидрокси-1H-пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		417,2
519	<i>цис-трет</i> -Бутил 4-[3-[4-(4-гидрокси-1H-пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат		454,2
520 ⁵	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-хлор-4-гидрокси-1H-пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		377,2 или [M+2H-tBu] ⁺

521 ⁶	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циклопропил-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		438,8
522 ⁹	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		467,1
523 ⁷	<i>трет</i> -Бутил (2SR,4RS)-4-[4-(3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]-2-циклопропилпиперидин-1-карбоксилат		464,3
524	3-Хлор-6-(1-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ол		320,0
525	<i>трет</i> -Бутил 2-[4-(3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]-7-		407,2 ^a

	азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		
526	<i>трет</i> -Бутил 2-[4-(3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]-7-азаспиро [3.5]нонан-7-карбоксилат		464,2
527	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i>)-3-[3-[4-(3-циано-4-гидрокси-1 <i>H</i> -пирразол-1-ил)-1 <i>H</i> -пирролидин-1-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пирразол-1-ил]-4-гидрокси-1 <i>H</i> -пирразол-1-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пирразол-1-ил]-7-азаспиро [3.5]нонан-7-карбоксилат		464,2
528 ⁸	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		438,2

¹ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (1 : 2).

² Очистка флеш-хроматографией на силикагеле, элюирование от 10% до 70% EtOAc в PE.

³ Очистка обращенно-фазовой флеш-хроматографией: колонка, C18; элюирование от 10% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄CO₃).

⁴ Обработка: Смесь подкисляют до pH 6 добавлением FA. Нерастворимый материал собрали фильтрацией.

⁵ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 10% MeOH в DCM.

⁶ Очистка обращенно-фазовой флеш-хроматографией: колонка, C18; элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O.

⁷ Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O.

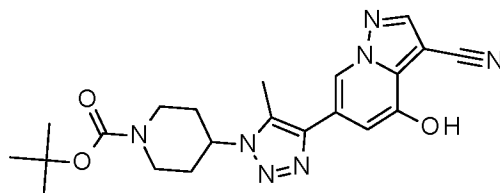
⁸ Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 30% до 70% ACN в H₂O (0,1% FA).

^a [M+H-C₄H₈]⁺

⁹ После доведения pH до 4 с помощью FA полученный нерастворимый материал собирают фильтрованием.

Способ 529 получения

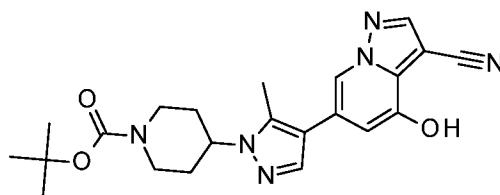
трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-гидрокси-1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



NaOH (50% водн.) (36,57 г, 457,14 ммоль) по каплям добавляют к перемешанной смеси *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-метокси-1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (40,00 г, 91,43 ммоль) и NDM (55,51 г, 274,28 ммоль) в DMA (400 мл) при 0 °С. Смесь перемешивают в течение 8 часов при 50 °С. Смесь разбавляют H₂O (400 мл), подкисляют до pH 6 с помощью FA, фильтруют, и осадок на фильтре промывают H₂O и сушат в вакууме. Твердое вещество растирают со смесью гексанов (200 мл) и Et₂O (200 мл), фильтруют и перемешивают в MeOH (400 мл) в течение 2 ч при 60 °С. Реакционную смесь фильтруют и осадок на фильтре концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (32 г, 82,6%). ИЭР/МС *m/z* 424,3 [M+H]⁺.

Способ 530 получения

трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-гидрокси-1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



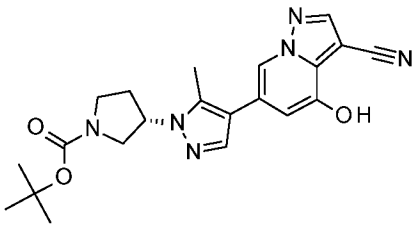
NaOH (50% водн.) (10,44 г, 130,58 ммоль) добавляют к перемешанной смеси *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-метокси-1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (19,00 г, 43,53 ммоль) и NDM (26,43 г, 130,58 ммоль) в

DMA (150 мл) в атмосфере N₂, и смесь перемешивают в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере N₂. Смесь разбавляют H₂O (1 л), подкисляют до pH 4 добавлением FA и экстрагируют EtOAc (3 x 1 л). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (3x800 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют с помощью MTBE : DCCM : MeOH (1000 мл : 100 мл : 10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают гексанами (3 x 50 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (15,03 г, 81,7%). ИЭР/МС *m/z* 421,30 [M-H]⁻.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации. Стадии экстракции/промывки/сушки/кристаллизации могут быть опущены. Твердые вещества также можно промыть H₂O, гексанами и PE. Растворитель также может представлять собой 1,4-диоксан. Температура варьируется в диапазоне от 50 °С до 60 °С.

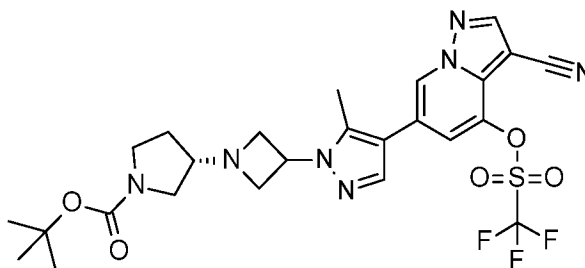
Таблица 41

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
531	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-(4-[3-циано-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		409,3
532	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-(3-(4-(3-циано-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		464,3

533	<i>трет</i> -Бутил (3 <i>S</i>)-3-(4-[3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		409,2
-----	--	--	-------

Способ 534 получения

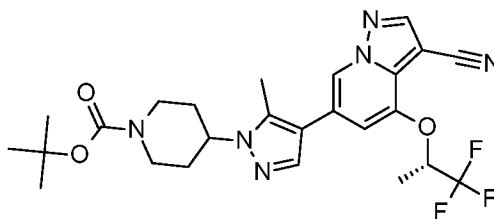
трет-Бутил (3*S*)-3-[3-[4-[3-циано-4-(трифторметилсульфонилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



К *трет*-бутил (3*S*)-3-(3-(4-(3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилату (300 мг, 0,64 ммоль) и 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-трифторметансульфонилметансульфонамиду (346 мг, 0,97 ммоль) в DCM (10,00 мл) добавляют TEA (196 мг, 1,94 ммоль) и DMAP (7 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ, 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (350 мг, 90%). ИЭР/МС *m/z* 596,2 [M+H]⁺.

Способ 535 получения

трет-Бутил 4-[4-(3-циано-4-[[2*S*]-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Перемешанный раствор (2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (150,00 мг, 1,32 ммоль) и DIEA (509,87 мг, 3,95 ммоль) в DCM (5,00 мл) обрабатывают Tf₂O (371,02 мг, 1,32 ммоль)

при 0 °С в атмосфере N₂ и смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь добавляют непосредственно в перемешанную смесь *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) и K₂CO₃ (168,46 мг, 1,22 ммоль) в CAN (8,00 мл). Смесь перемешивают в течение 5 часов при 80 °С в атмосфере N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, реакцию гасят добавлением H₂O (50 мл) и экстрагируют DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ТСХ (PE : EtOAc 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг, 48,89%). ИЭР/МС *m/z* 504,3 [M-tBu+H]⁺.

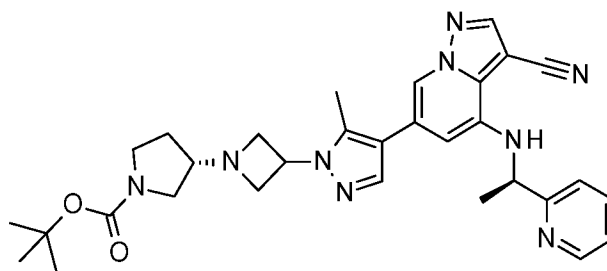
Следующее соединение получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-[4-(3-циано-4-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)пиразоло[1,5-а]21пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, оптимизируя времена реакций для достижения полноты завершения реакций и подбирая систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 42

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
536	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-(3-циано-4-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси)пиразоло[1,5-а]21пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		519,1

Способ 537 получения

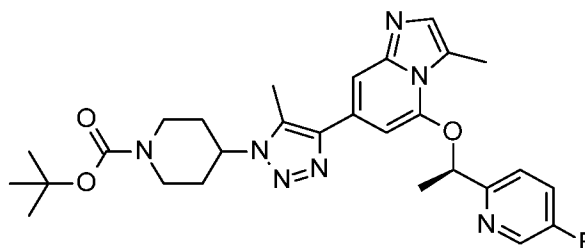
трет-Бутил (3S)-3-[3-[4-[3-циано-4-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



К *tert*-бутил (3S)-3-[3-[4-[3-циано-4-(трифторметилсульфонилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]азетидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилату (350 мг, 0,58 ммоль) и (1R)-1-(пиридин-2-ил)этанамину (358 мг, 2,93 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре добавляют Cs₂CO₃ (765 мг, 2,35 ммоль), XantPhos (68 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (53 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 100 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM : MeOH (от 20 : 1 до 10 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (60 мг, 17%). ИЭР/МС *m/z* 568,4 [M+H]⁺.

Способ 538 получения

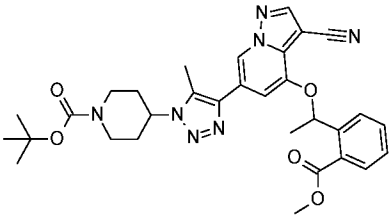
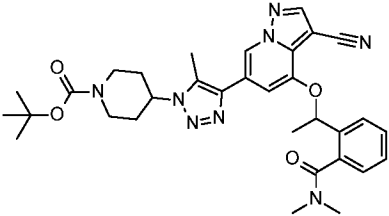
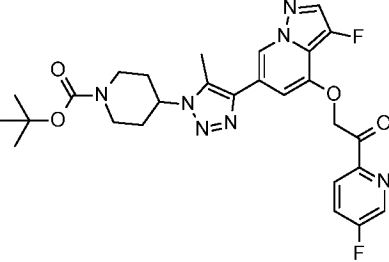
tert-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К *tert*-бутил 4-(4-{5-гидрокси-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил}-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (600,0 мг, 1,46 ммоль) и (1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этилметансульфонату (382,66 мг, 1,75 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,42 г, 4,37 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают при температуре 120 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (3 × 100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ (DCM/MeOH 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (240 мг, 30,8%). ИЭР/МС *m/z* 536,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя время и температуру проведения реакции и корректируя систему очистки соответствующим образом.

Таблица 43

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
539 ^{1,2}	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(2-метоксикарбонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		586,3
540 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(2-(диметилкарбамоил)фенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		599,3
541 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-оксоэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		554,4

542 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-оксоэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		514,2 [M+H-tBu] ⁺
543 ⁴	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3-(2-гидроксиэтил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		590,1
544 ⁵	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		601,5
545 ⁶	(1 <i>s</i> ,3 <i>r</i>)-3-(4-(4-((<i>S</i>)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ол		573,0

¹ В качестве исходного материала использовали метил-2-(1-бромэтил)бензоат.

² Очистка обращенно-фазовой хроматографией, элюирование с градиентом от 0% до 100% ACN в H₂O.

³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, элюирование с градиентом от 10% до 100% ACN в H₂O.

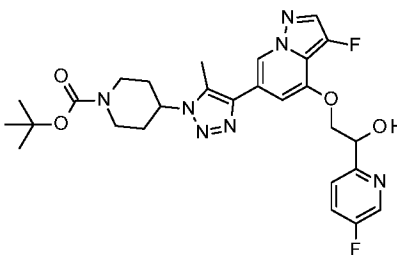
⁴ Очистка препаративной ТСХ 2 : 1 EtOAc : PE.

⁵ Очистка препаративной ТСХ 10 : 1 DCM : MeOH.

⁶ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0% до 20% MeOH в DCM.

Способ 546 получения

трет-Бутил 4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

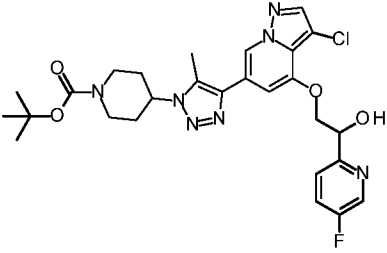


К раствору трет-бутил 4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-оксоэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaBH₄ (3,7 мг, 0,098 ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают EtOAc и H₂O. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,08 ммоль) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 556,2 [M+H]⁺.

Следующее соединение получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-[4-[3-циано-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя время и температуру проведения реакции и корректируя систему очистки соответствующим образом.

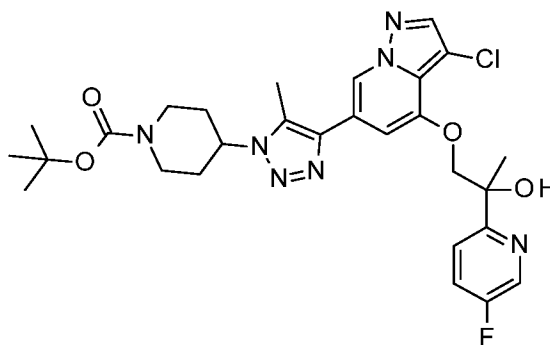
Таблица 44

Способ получени я №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺

547	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		572,2
-----	---	--	-------

Способ 548 получения

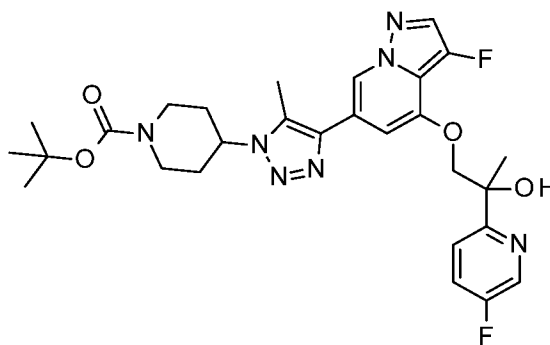
трет-Бутил 4-[4-[3-хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 4-[4-[3-хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-оксоэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре добавляют раствор MeMgBr (3M в Et₂O) (50,2 мг, 0,42 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 60 мин реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагируют EtOAc (2X), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 82,7%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 586,4 [M+H]⁺.

Способ 549 получения

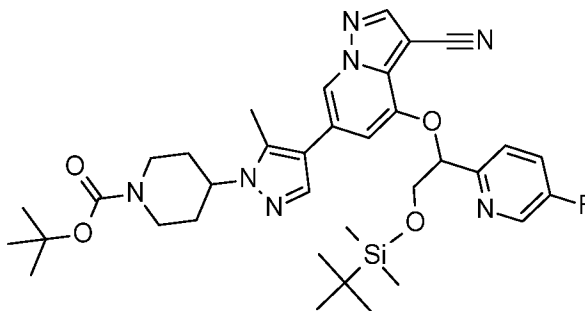
трет-Бутил 4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил 4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-оксоэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (8 мл) при комнатной температуре добавляют MeMgBr (3 М раствор) (58,2 мг, 0,49 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь гасят насыщ. раствором NH₄Cl, экстрагируют в EtOAc (2X), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЭР/МС m/z 570,4 [M+H]⁺.

Способ 550 получения

tert-Бутил 4-(4-{4-[2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

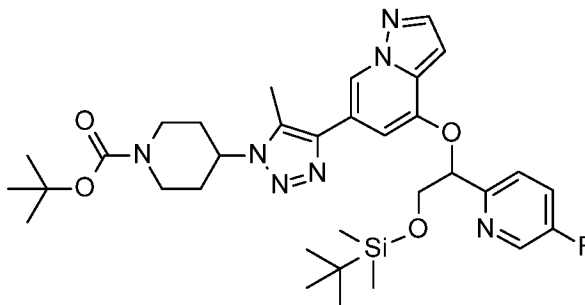


К перемешиваемой смеси PPh₃ (9,93 г, 97,87 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляют DIAD (7,66 г, 37,87 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляют 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол (1,93 г, 7,10 ммоль) и *tert*-бутил 4-(4-{3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 4,73 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя от 80% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с

получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,7 г, 85,9%). ЭР/МС m/z 676,4 $[M+H]^+$.

Способ 551 получения

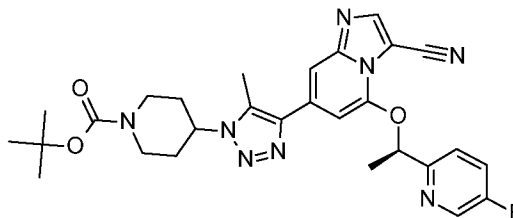
tert-Бутил 4-[4-[4-[2-[*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К PPh_3 (789,88 мг, 3,01 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляют DIAD (568,36 мг, 2,811 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают при температуре 0 °С в течение 0,5 ч. К смеси добавляют *tert*-бутил 4-[4-(4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,00 ммоль) и 2-[(*tert*-бутилдиметилсилил)окси]-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанол (408,68 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюируя от 70% до 80% АСН в H_2O (0,1% NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла (450 мг, 68,77%). ЭР/МС m/z 652,4 $[M+H]^+$.

Способ 552 получения

tert-Бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

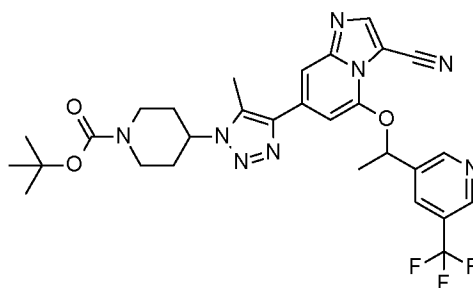


DEAD (185,1 мг, 1,06 ммоль) добавляют к перемешанному раствору PPh_3 (278,7 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания смеси в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N_2 к смеси добавляют раствор *tert*-бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150,0 мг, 0,35 ммоль) и (1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этанола (60,0 мг,

0,425 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюируя градиентом от 50% до 70% АСН в Н₂О (0,1% NH₄НСО₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (80,0 мг, 41,3%). ИЭР/МС m/z 547,2 [M+H]⁺.

Способ 553 получения

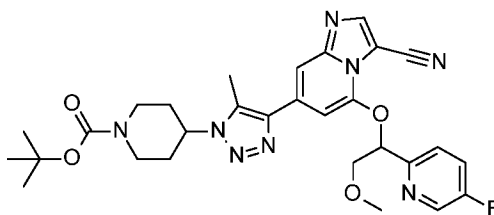
трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



DIAD (334,25 мг, 1,65 ммоль) добавляют по каплям к перемешанной смеси PPh₃ (464,52 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N₂. К смеси добавляют 1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанол (135,42 мг, 0,71 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (250,00 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюируя от 0 до 100% АСН в Н₂О (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 42,59%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР+Н m/z 596,9 [M+H]⁺.

Способ 554 получения

трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

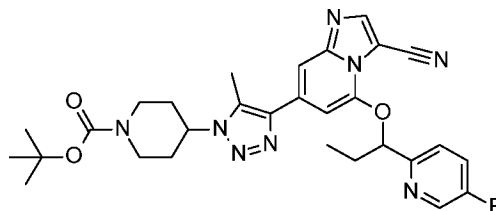


DIAD (171,90 мг, 0,85 ммоль) добавляют по каплям к перемешанной смеси PPh₃ (241,55 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в

течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N₂, затем смесь добавляют к 1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-метоксиэтанолу (133,39 мг, 0,78 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (300,00 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂ и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: элюирование от 55% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 39,17%) в виде почти белого твердого вещества. ЭР/МС *m/z* 577,3 [M+H]⁺.

Способ 555 получения

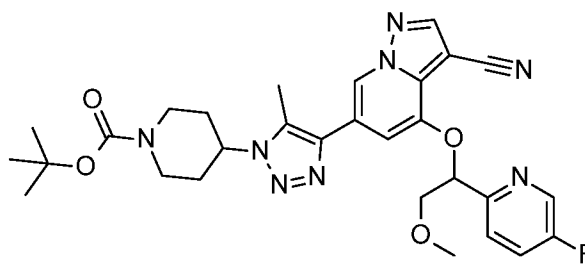
трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



DIAD (171,90 мг, 0,85 ммоль) добавляют по каплям к перемешанной смеси PPh₃ (241,55 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ и перемешивают смесь в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь добавляют к 1-(5-фторпиридин-2-ил)пропан-1-олу (120,92 мг, 0,78 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (300,00 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: элюирование от 55% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 52,87%) в виде серого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 561,5 [M+H]⁺.

Способ 556 получения

трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пироло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

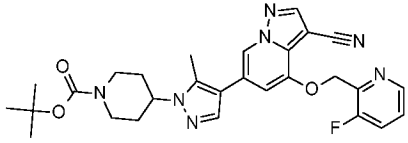
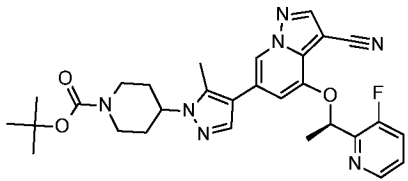
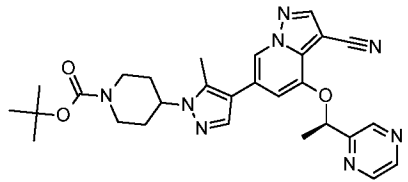
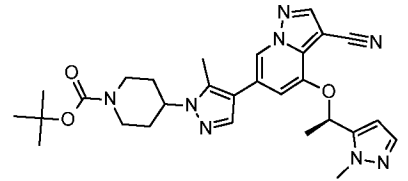
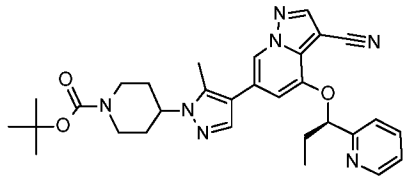


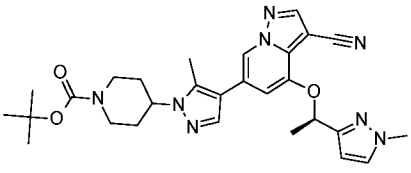
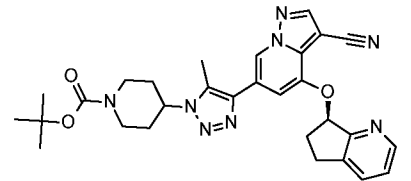
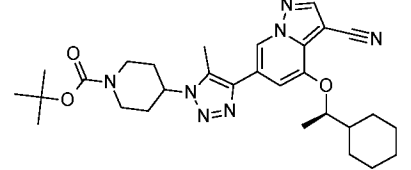
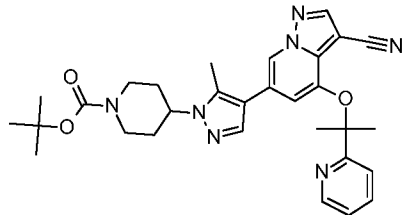
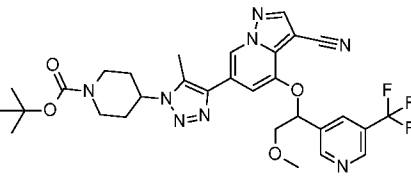
DIAD (143,25 мг, 0,71 ммоль) добавляют по каплям к перемешанной смеси PPh_3 (201,29 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (15,00 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 и смесь перемешивают в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N_2 . К смеси добавляют 1-(5-фторпиримидин-2-ил)-2-метоксиэтанол (111,16 мг, 0,65 ммоль) и *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (250,00 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: элюирование от 55% до 60% АСН в H_2O (0,1% NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 58,75%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 577,1⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиримидин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакций и корректируя систему очистки соответствующим образом. Вместо DEAD также можно использовать DIAD, DIEA и DMAP. Температура варьируется в диапазоне от 0 °С до 80 °С. Вместо PPh_3 можно использовать нанесенный на полимер PPh_3 .

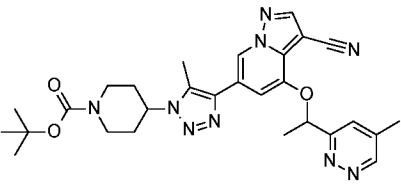
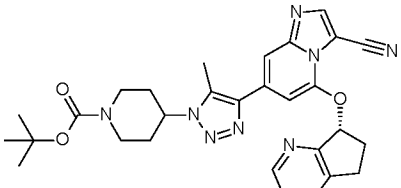
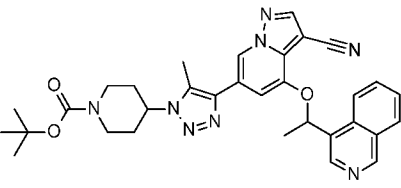
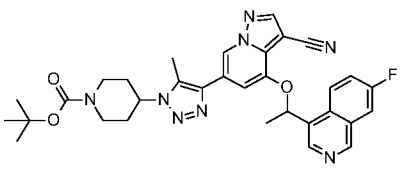
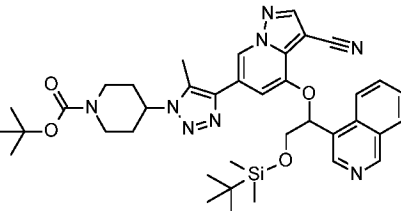
Таблица 45

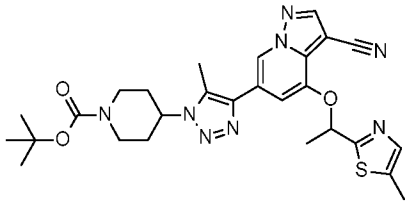
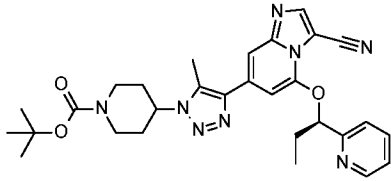
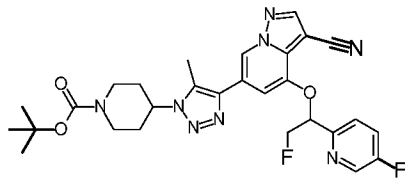
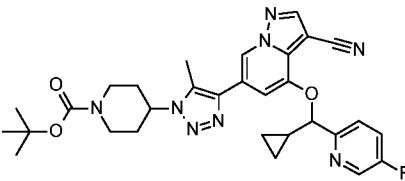
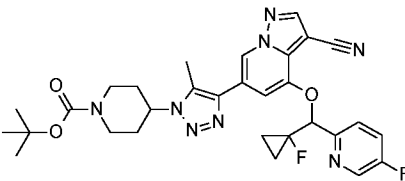
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
557 ¹	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		535,3

558 ¹	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(3-фторпиридин-2- ил)метокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		532,3
559	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1-(3-фторпиридин-2- ил)этокси]пиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		546,2
560 ¹	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1-(пиразин-2- ил)этокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		529,3
561 ¹	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1-(2-метилпиразол-3- ил)этокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		531,3
562	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1-(пиридин-2- ил)пропокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		542,3

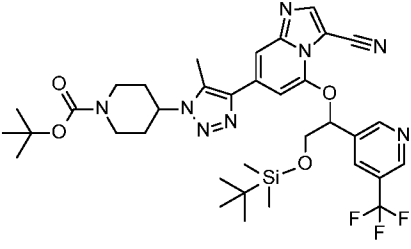
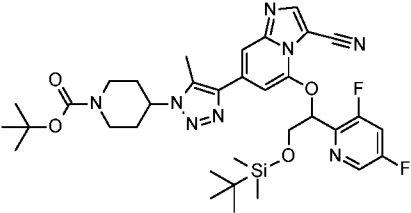
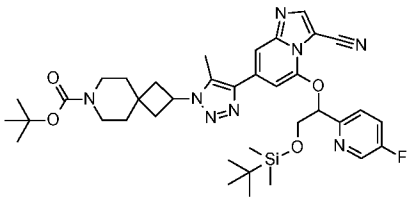
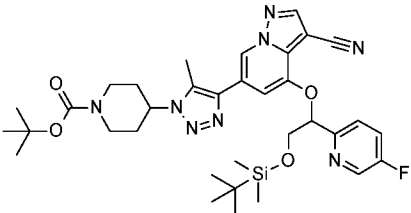
563	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1-(1-метилпиразол-3- ил)этокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		531,4
564	трет-Бутил 4-(4-(3-циано-4- (((7R)-6,7-дигидро-5H- циклопента[b]пиридин-7- ил)окси)пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5-метил- 1H-1,2,3-триазол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		541,3
565 ²	трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4- [(1R)-1- циклогексилэтокси]пиразол о[1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метил-1,2,3-триазол-1- ил)пиперидин-1- карбоксилат		534,5
566 ¹	трет-Бутил 4-[4-(3-циано-4- [[2-(пиридин-2-ил)пропан- 2-ил]окси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		542,4
567	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4- [2-метокси-1-[5- (трифторметил)-3- пиридил]этокси]- пиразоло[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метилтриазол-1-		627,2

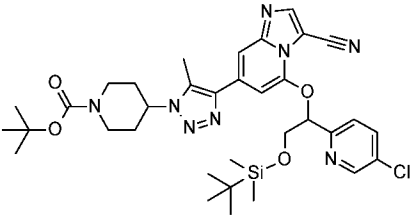
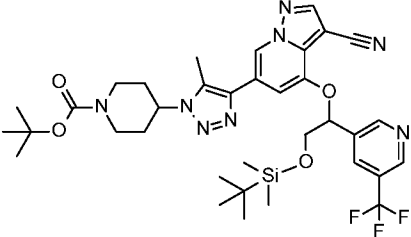
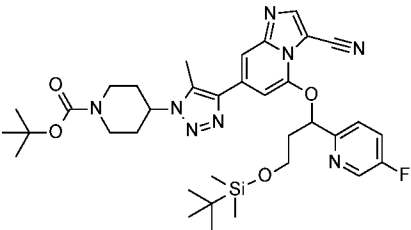
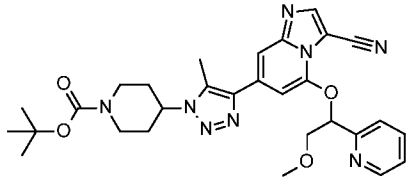
	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
568	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		546,4
569	трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		677,5
570 ⁵	трет-Бутил 4-[4-[4-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		691,4
571	трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		522,4

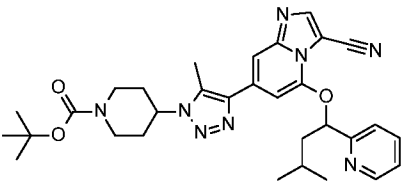
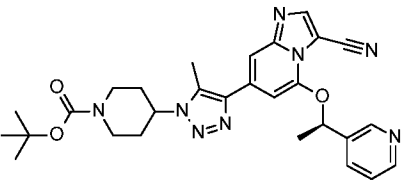
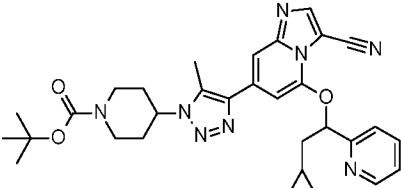
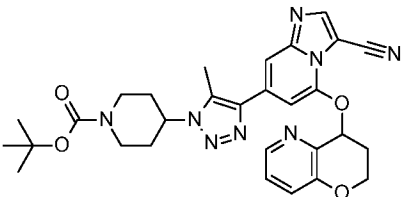
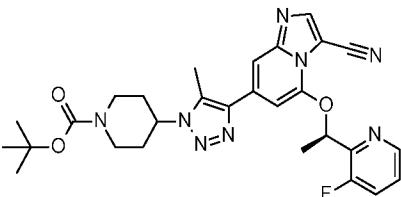
572 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		544,3
573 ¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[[[(7R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]окси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		541,3
574 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(4-изохинолил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		579,3
575 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(7-фтор-4-изохинолил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		596,3
576 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(4-изохинолил)этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-		709,3

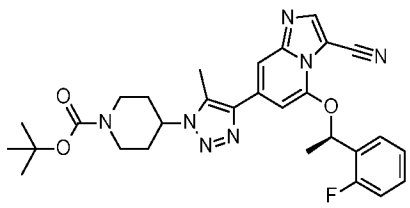
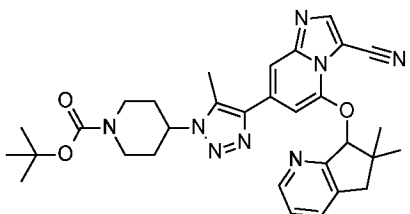
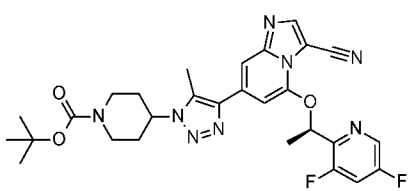
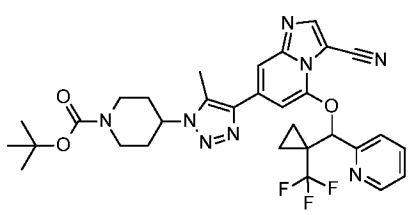
	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
577 ⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		549,3
578 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат, Изомер 2		543,3
579 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[2-фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		508,7 [M+H- C ₄ H ₉] ⁺
580 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[циклопропил-(5-фтор-2-пиридил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		572,8
581 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[(1-фторциклопропил)-(5-фтор-2-пиридил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-		590,8

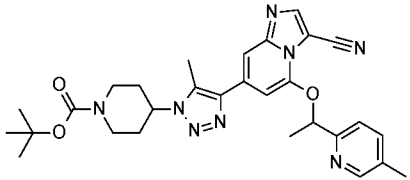
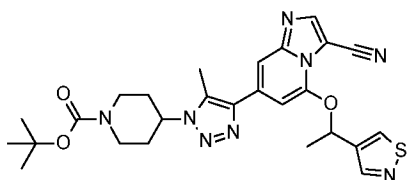
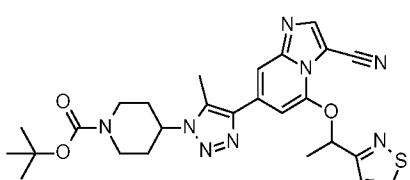
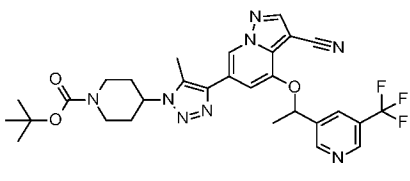
	метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		
582 ¹⁰	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[(5-фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		641,3
583 ¹⁵	трет-Бутил 2-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		716,5
584 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(2-метилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		533,2
585 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(1-изопропилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		533,2

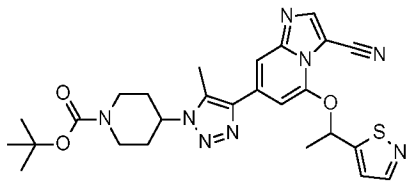
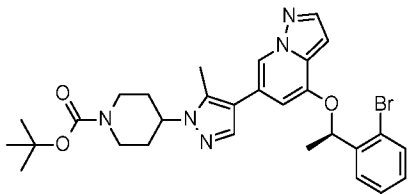
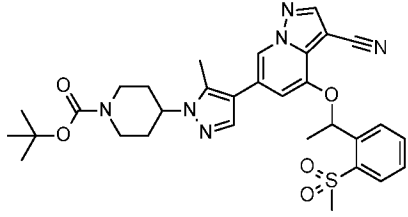
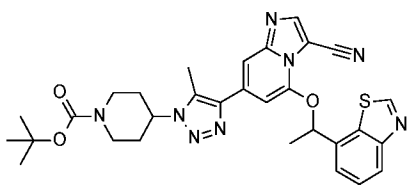
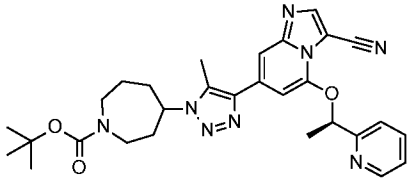
586 ⁴	трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		727,4
587 ⁴	трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(3,5-дифтор-2-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		695,4
588 ¹¹	трет-Бутил 2-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		717,4
589 ¹²	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-циано-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		677,4

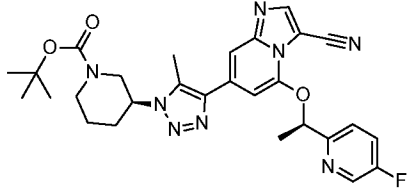
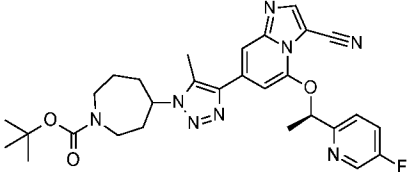
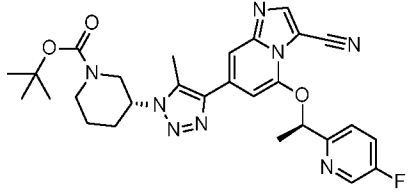
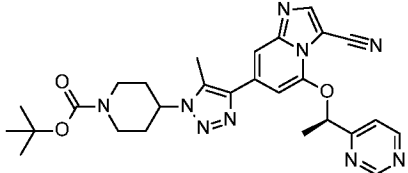
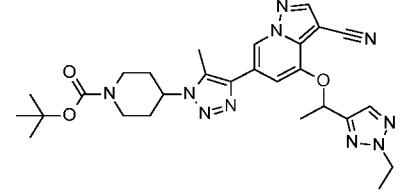
590 ¹³	трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-хлор-2-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		693,6
591 ⁵	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-3-циано-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		727,4
592 ¹⁴	трет-Бутил 4-[4-[5-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]-3-циано-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		691,5
593 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2-метокси-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат, Изомер 1		559,3

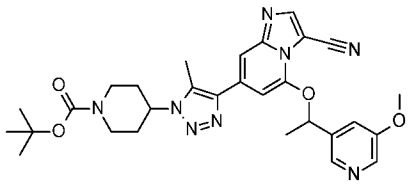
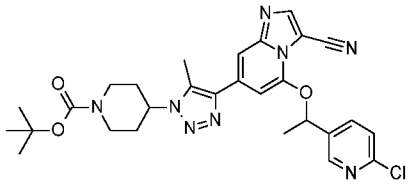
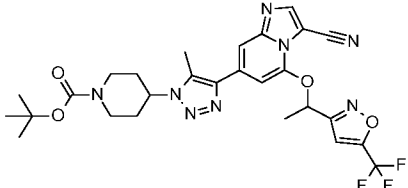
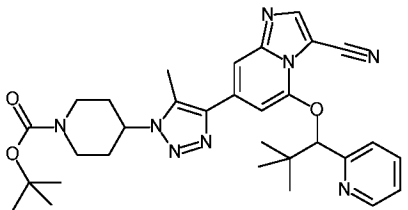
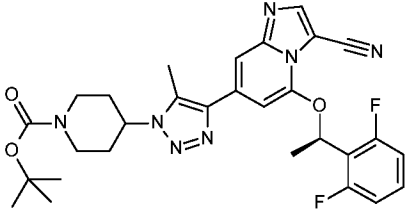
594 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[3-метил-1-(2-пиридил)бутокс]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		571,4
595 ¹⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		529,2
596 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2-циклопропил-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		569,3
597 ¹⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-(3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		557,25
598 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(3-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,1

	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
599 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-фторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		546,2
600 ¹⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(6,6-диметил-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		569,3
601 ¹⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(3,5-дифтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		565,1
602 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2-пиридил-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		623,0

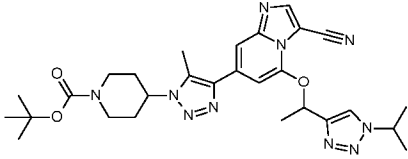
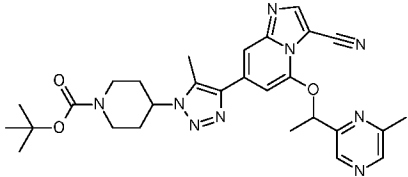
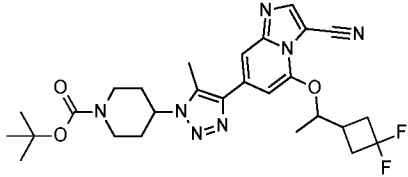
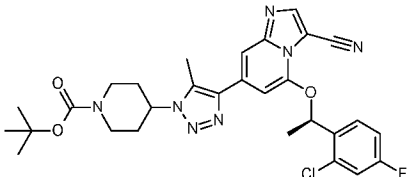
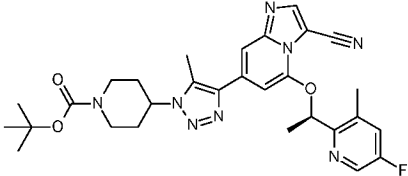
603 ²⁰	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метил-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		543,3
604 ²¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-(1-изотиазол-4-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		535,1
605 ²²	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-(1-изотиазол-3-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		535,10
606 ²⁰	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		597,3

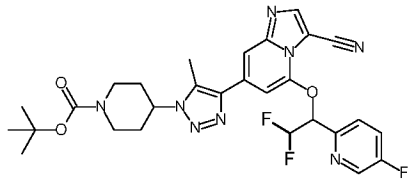
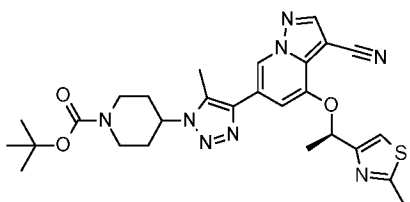
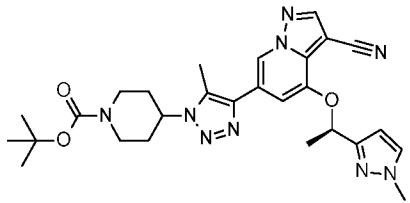
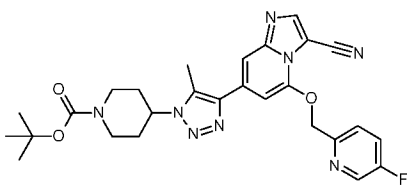
607 ²³	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-(1-изотиазол-5-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		535,2
608 ²⁴	трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(2-бромфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		582,2
609	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(2-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		627,2 [M+Na] ⁺
610 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[5-[1-(1,3-бензотиазол-7-ил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		585,2
611 ²⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		543,3

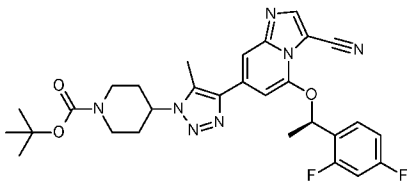
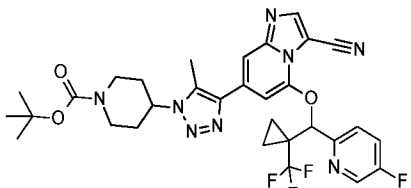
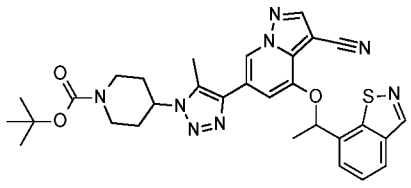
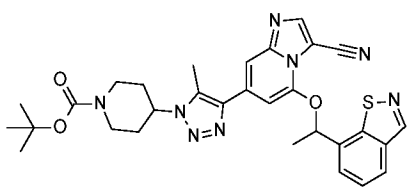
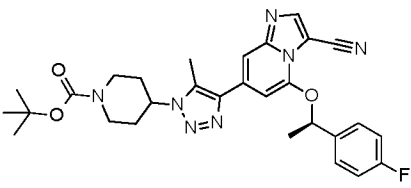
612 ⁸	трет-Бутил (3S)-3-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,2
613 ²⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]азепан-1-карбоксилат		561,5
614 ²⁷	трет-Бутил (3R)-3-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,2
615 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-пиримидин-4-илэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		530,2
616 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(2-этилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,3

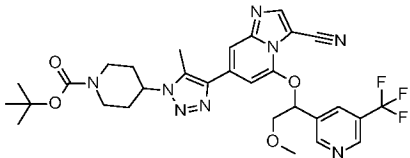
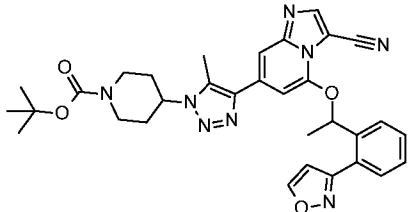
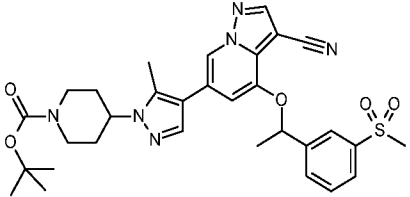
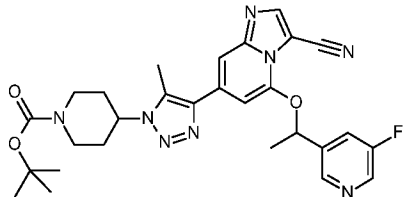
617 ²⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метокси-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		559,4
618 ³⁰	трет-Бутил 4-[4-[5-[1-(6-хлор-3-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		³⁵ Cl/ ³⁷ Cl 563,3/ 565,3
619 ³¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-(трифторметил)изоксазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		587,2
620 ³²	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2,2-диметил-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат, изомер 1		571,2
621 ⁸	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2,6-дифторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-		564,3

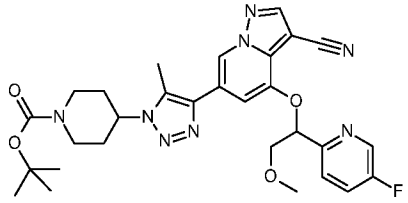
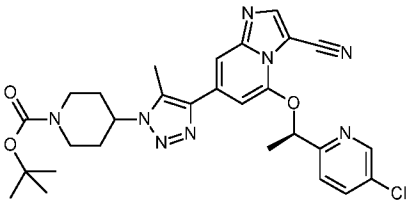
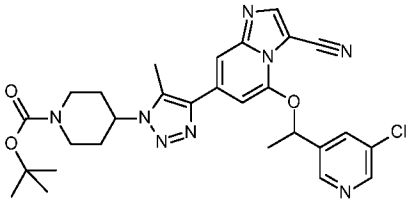
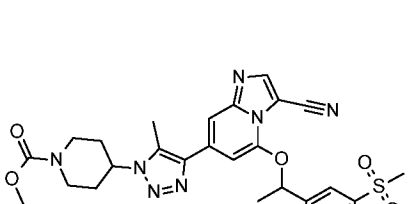
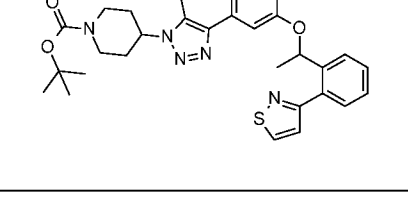
	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
622 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-[5-(дифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		579,2
623 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		543,3
624 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		548,3 [M-H] ⁺
625 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-[2-морфолино-5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		a

626 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(1-изопропилтриазол-4-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		561,3
627 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(6-метилпиразин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		544,3
628 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		542,2
629 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(2-хлор-4-фтор-фенил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		580,2
630 ³³	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-3-метил-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-		561,3

	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
631 ³⁴	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2,2-дифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		583,2
632 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[(1R)-1-(2-метилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		549,2
663 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[(1R)-1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		532,2
634 ³⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(5-фтор-2-пиридил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		533,2

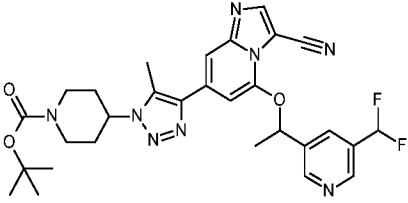
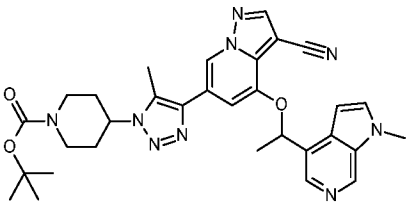
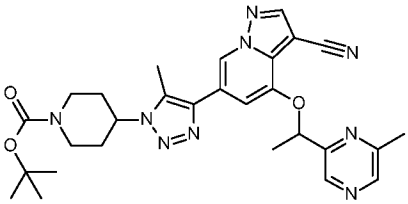
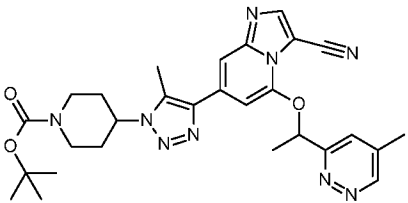
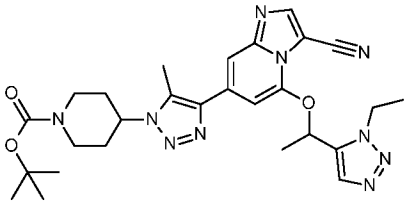
635 ³⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5- [(1R)-1-(2,4- дифторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		564,2
636 ²⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5- [(5-фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропи л]метокси]имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		641,5
637 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[4-[1-(1,2- бензотиазол-7-ил)этокси]-3- цианопиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		585,2
638 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[5-[1-(1,2- бензотиазол-7-ил)этокси]-3- цианоимидазо[1,2- а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		585,2
639 ⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5- [(1R)-1-(4- фторфенил)этокси]имидазо [1,2-а]пиридин-7-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбоксилат		546,1

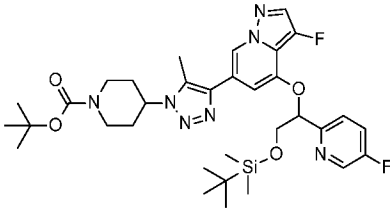
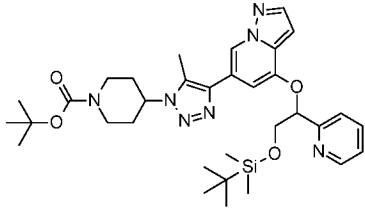
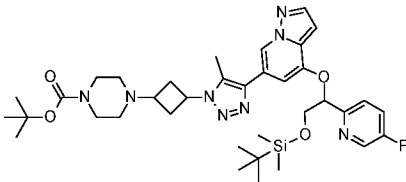
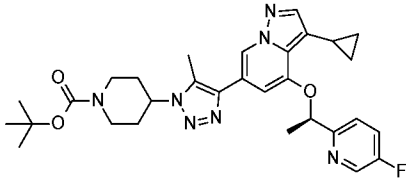
	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
640 ³¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		627,2
641 ⁴	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(2-изоксазол-3-илфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		595,3
642 ³⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		505,20 [M+H- C ₅ H ₉ O ₂] ⁺
643 ²⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,4

644 ³⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		577,1
645 ³⁸	трет-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-хлор-2-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		563,3
646 ²⁹	трет-Бутил 4-[4-[5-[1-(5-хлор-3-пиридил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		563,4
647 ³⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		606,2
648 ³⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(2-изотиазол-3-илфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		611,2

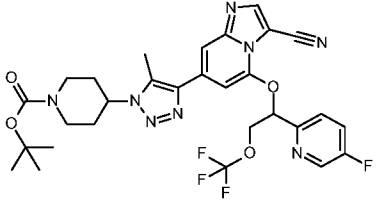
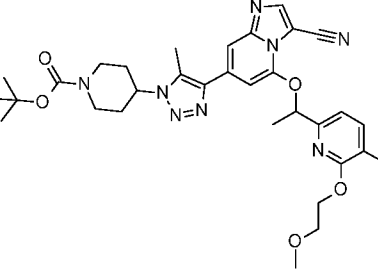
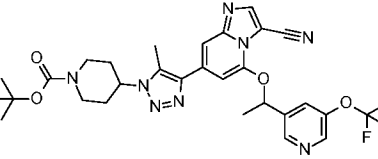
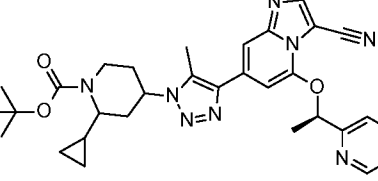
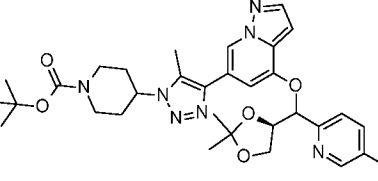
	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
649 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		550,2
650 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(4-метилизотиазол-5-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,3 [M-H] ⁺
651 ³³	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,2
652 ¹⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		549,3

653 ³⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		627,2
654 ⁴⁰	трет-Бутил 4-[4-[5-[1-(5-хлорпиридазин-3-ил)этокси]-3-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		564,2
655 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[4-[1-(5-хлорпиридазин-3-ил)этокси]-3-циано-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		[Cl ³⁵ /Cl ³⁷] 564,2/566,2
656 ⁴¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		543,3

657 ⁴¹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-(дифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		579,2
658 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		582,3
659 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(6-метилпиразин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		544,3
660 ⁶	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-метилпиразин-3-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		544,3
661 ⁴²	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(3-этилтриазол-4-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		547,2

	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
662 ⁴³	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		670,3
663 ^{44, 45}	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		634,4
664 ⁴⁶	цис-трет-Бутил 4-[3-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат		707,1
665 ⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циклопропил-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-		561,8

	ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		
666 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[4-[2-циано-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метилпропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		575,7
667 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-[2-(2-метоксиэтиламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		670,3
668	трет-Бутил 4-[4-[4-[1-[2-[3-трет-бутил(диметил)силил]окси]зетидин-1-ил]-5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		b

669 ⁴⁷	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-(трифторметокси)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		631,1
670 ⁵	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		621,5
671 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		613,1
672 ²⁶	трет-Бутил (2SR,4RS)-4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-2-циклопропилпиперидин-1-карбоксилат		569,2
673 ⁹	трет-Бутил 4-[4-[4-[[4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-(5-фтор-2-пиридил)метокси]пироло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-		608,8

	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
674 ⁴⁸	трет-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		522,2

¹ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом PE : EtOAc (от 2 : 1 до 1 : 1)

² Флеш-хроматография, элюирование 71% PE в EtOAc.

³ Очистка обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией, колонка C18, элюирование от 80% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

⁴ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 70% до 80% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

⁶ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование ACN в H₂O.

⁷ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O.

⁸ Очистка препаративной ТСХ, элюирование градиентом PE : EtOAc (1 : 1).

⁹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.

¹⁰ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом PE : EtOAc (8 : 1).

¹¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 45% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA).

¹² Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 56% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

¹³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 70% до 75% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH).

- ¹⁴ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 70% до 90% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ¹⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 80% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ¹⁶ Очистка препаративной ТСХ, элюирование EtOAc.
- ¹⁷ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (от 5 : 1 до 2 : 1).
- ¹⁸ Очистка препаративной ТСХ, элюирование градиентом PE : EtOAc (2 : 1).
- ¹⁹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% FA).
- ²⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 60% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ²¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH).
- ²² Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 20% до 60% ACN в H₂O (NH₄HCO₃).
- ²³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом DCM : MeOH (9 : 1).
- ²⁴ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 10% до 50% EtOAc в PE.
- ²⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA).
- ²⁶ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ²⁷ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 30% до 45% ACN в H₂O (0,1% NH₃ H₂O).
- ²⁸ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ²⁹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ³⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 40% до 80% ACN в H₂O (0,05% NH₄HCO₃).
- ³¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 45% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

³² Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 50% до 70% ACN в H₂O (0,1% FA).

³³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

³⁴ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 25% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH).

³⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование ACN в H₂O (0,1 % FA).

³⁶ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование EtOAc : гептан.

³⁷ Очистка обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией, колонка C18, элюирование от 55% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

³⁸ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O.

³⁹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O.

⁴⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 0% до 50% ACN в H₂O.

⁴¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.

⁴² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом PE : EtOAc (от 4 : 1 до 3 : 1).

⁴³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 85% до 95% ACN в H₂O (0,1% FA).

⁴⁴ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом PE : EtOAc (1 : 1).

⁴⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 60% до 90% ACN в H₂O.

⁴⁶ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 85% до 95% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

⁴⁷ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

⁴⁸ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом от 0% до 100% ацетона в DCM.

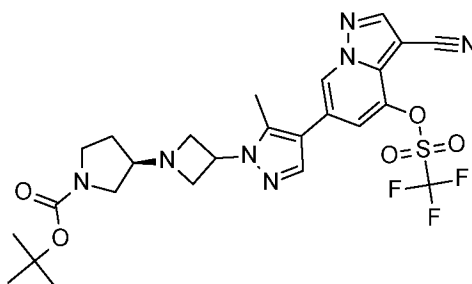
^a ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,49–1,54 (м, 9 H), 1,91–1,97 (м, 3 H), 2,00 (с, 3 H), 2,20–2,33 (м, 2 H), 2,43–2,49 (м, 3 H), 2,89–3,01 (м, 2 H), 3,25–3,34 (м, 4 H), 3,93–4,01 (м, 3

H), 4,25–4,37 (м, 3 H), 5,78–5,88 (м, 1 H), 7,35–7,42 (м, 1 H,) 8,13–8,18 (м, 2 H), 8,18–8,24 (м, 1 H), 8,48–8,54 (м, 1 H).

^b ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,00 (ус, 6 H) 0,81 (ус, 9 H) 1,39 (ус, 9 H) 1,71–1,83 (м, 3 H) 1,92 (уд, J = 15,53 Гц, 3 H) 2,08–2,21 (м, 2 H) 2,26 (ус, 3 H) 2,77–2,95 (м, 2 H) 3,91–4,12 (м, 2 H) 4,15–4,33 (м, 4 H) 4,39–4,52 (м, 1 H) 4,68–4,79 (м, 1 H) 5,43–5,54 (м, 1 H) 6,85–6,99 (м, 1 H) 7,79–7,94 (м, 1 H) 8,05–8,17 (м, 1 H) 8,22–8,37 (м, 2 H).

Способ 675 получения

трет-Бутил (3R)-3-(3-(4-(3-циано-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Перемешанную смесь *трет*-бутил (R)-3-(3-(3-(4-(3-циано-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,64 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (346 мг, 0,97 ммоль) в DCM (10,00 мл) обрабатывают TEA (196,00 мг, 1,94 ммоль) и DMAP (7,00 мг, 0,06 ммоль) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюируя градиентом DCM : MeOH (10 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (350 мг, 90,8%). ИЭР/МС *m/z* 596,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил (R)-3-(3-(3-(4-(3-циано-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата, применяя соответствующие реагенты, корректируя времена реакции для определения окончания реакций и корректируя систему очистки соответствующим образом. В качестве растворителя также можно использовать DMF, а в качестве основания можно использовать DIEA. Температура варьируется в диапазоне от 0 °C до комнатной.

Таблица 46

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
676 ¹	<i>трет</i> -Бутил (3S)-3-(4-(3-циано-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		541,3
677 ²	<i>трет</i> -Бутил (3R)-3-[4-[3-циано-4-(трифторметансульфонилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат		541,0
678 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-4-(трифторметилсульфонилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		506,4

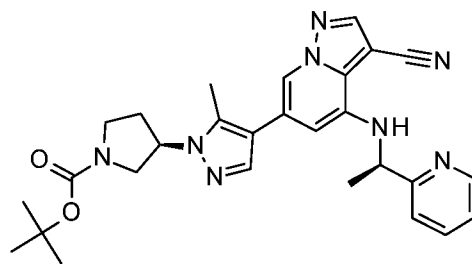
¹ Очистка обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией на колонке C18; элюирование 70–75% ACN в H₂O.

² Очистка обращенно-фазовой флеш-хроматографией на колонке C18, элюирование 60–70% ACN в H₂O (1% NH₄HCO₃).

³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EtOAc (10 : 1)

Способ 679 получения

трет-Бутил (3R)-3-[4-(3-циано-4-[[1R]-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



Перемешанную смесь *tert*-бутил (3R)-3-[4-[3-циано-4-(трифторметансульфонилокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (102,00 мг, 0,19 ммоль) и (1R)-1-(пиридин-2-ил)этанамин (27,67 мг, 0,23 ммоль) в толуоле (20,00 мл) обрабатывают Cs₂CO₃ (184,45 мг, 0,57 ммоль), Xantphos (65,51 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (86,40 мг, 0,094 ммоль), добавляемых по частям при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в течение 4 часов при 80 °С в атмосфере N₂. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (5x50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка: силикагелевая C18; H₂O (0,1% NH₄HCO₃) в ACN, элюирование градиентом от 70% до 80%. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 51,69%). ИЭР/МС *m/z* 513,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *tert*-бутил (3R)-3-[4-(3-циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакций и корректируя систему очистки соответствующим образом. В качестве катализатора можно также использовать Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂. Температура варьируется в диапазоне от 80 °С до 100 °С.

Таблица 47

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
680 ¹	<i>tert</i> -Бутил (R)-3-(3-(4-(3-циано-4-(((R)-1-(пиридин-2-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-		568,4

	метил-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат		
681 ²	<i>трет</i> -Бутил (3S)-3-[4-(3-циано-4-[[1(1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат		513,1
682 ³	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-4-[[1(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		527,4
683 ⁴	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-5-[[1(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		527,4

¹ После охлаждения смеси до комнатной температуры ее концентрируют при пониженном давлении и очищают

колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом DCM : MeOH (20 : 1).

² Перед очисткой смесь разбавляют H₂O (30 мл), экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном

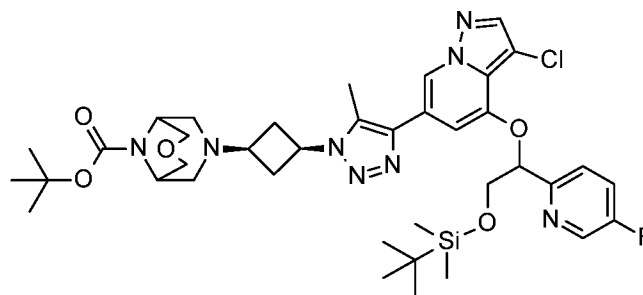
давлении.

³ Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование DCM : MeOH (20 : 1).

⁴ Очистка препаративной ТСХ PE : EtOAc (1 : 1).

Способ 684 получения

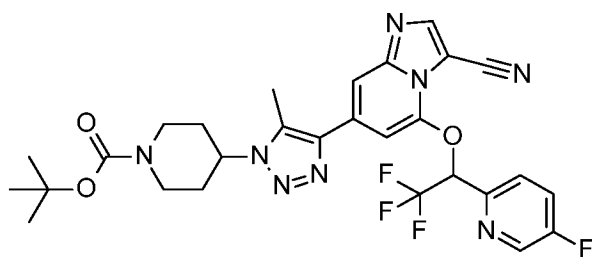
трет-Бутил 7-((1*s*,3*s*)-3-(4-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат, изомер 2



Раствор (1*S*,3*r*)-3-(4-(4-((*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)циклобутан-1-ола (190 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (214 мг, 1,66 ммоль) в DCM (4,0 мл) охлаждают до -78 °С и обрабатывают (CF₃SO₂)₂O (1,40 г, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78 °С в течение 15 минут. Затем реакцию смесь обрабатывают раствором DIPEA (214 мг, 1,66 ммоль) и 9-вос-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана (151 мг, 0,66 ммоль) в DCM (4 мл). Смесь нагревают до 40 °С в течение 16 часов. Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 дней. Смесь разбавляют H₂O и затем экстрагируют 4 : 1 DCM : IPA. Слои разделяют и органический слой промывают H₂O, солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 38,5%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 783,4 [M+H]⁺.

Способ 685 получения

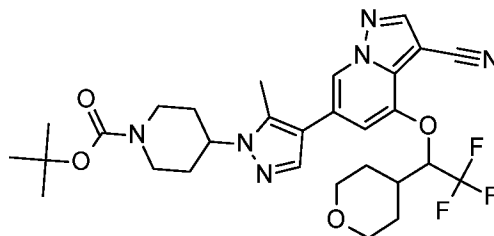
трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К *tert*-бутил 4-(4-[3-циано-5-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (600,00 мг, 1,42 ммоль) и 2,2,2-трифтор-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил-трифторметансульфонату (0,927 г, 2,83 ммоль) в ACN (5,00 мл) добавляют K_2CO_3 (587,45 мг, 4,25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры водный слой экстрагируют EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя градиентом от 50% до 60% ACN в воде (0,1% NH_4HCO_3): при УФ 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (450 мг, 52,88%). ИЭР/МС m/z 601,3 $[M+H]^+$.

Способ 686 получения

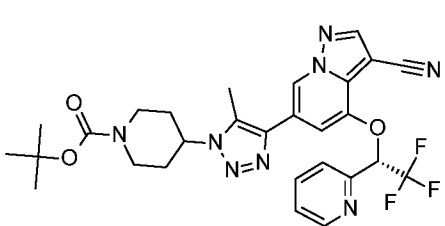
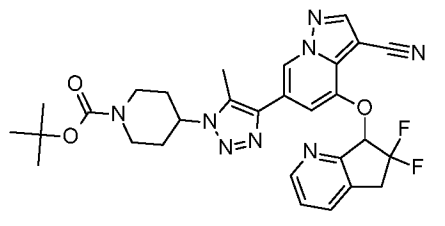
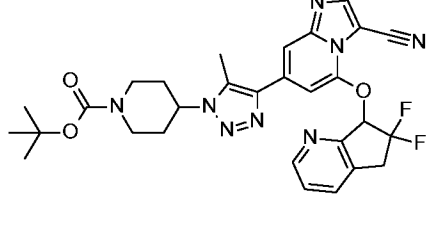
tert-Бутил 4-(4-[3-циано-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Перемешанный раствор 2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этилтрифторметансульфоната (204,12 мг, 0,65 ммоль) и K_2CO_3 (267,64 мг, 1,94 ммоль) в ACN (5,00 мл) обрабатывают *tert*-бутил 4-(4-[3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (300,00 мг, 0,71 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 и перемешивают смесь в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере N_2 . Раствор фильтруют, остаток на фильтре промывают DCM (2 x 10 мл) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; ACN в H_2O , элюируя градиентом от 60% до 65%, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (320 мг, 84,22%). ИЭР/МС m/z 589,1 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакций и корректируя систему очистки соответствующим образом. Осадок на фильтре также можно промывать EtOAc.

Таблица 48

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z [M+H] ⁺
687 ¹	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		583,4
688	<i>трет</i> -Бутил 4-(4-(3-циано-4-((6,6-дифтор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат		577,3
689 ²	<i>трет</i> -Бутил 4-[4-[3-циано-5-((6,6-дифтор-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		577,1

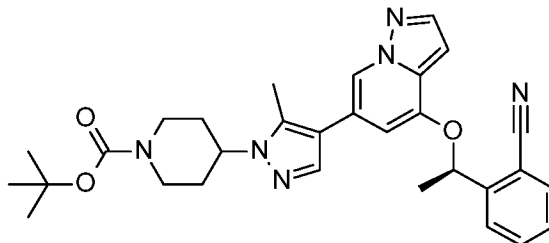
¹ После перемешивания раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (50 мл), промывают солевым раствором (2 x 20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении.

² Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 55%

до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

Способ 690 получения

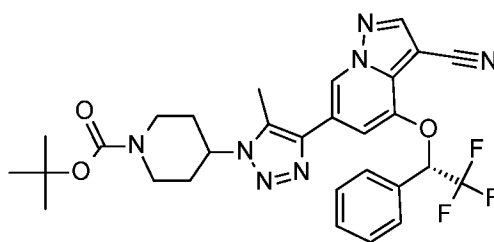
трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(2-цианофенил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(4-[4-[(1R)-1-(2-бромфенил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 0,94 ммоль), Zn(CN)₂ (334 мг, 2,84 ммоль), Zn (62 мг, 0,95 ммоль), X-Phos (226 мг, 0,47 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (434 мг, 0,47 ммоль) в DMA (100 мл) перемешивают в течение ночи при 100 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагируют EtOAc (500 мл). Органический слой промывают солевым раствором (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 10% до 100% EtOAc в PE, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (390 мг, 78%). ЭР/МС m/z 527,3 [M+H]⁺.

Способ 691 получения

трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-((1S)-2,2,2-трифтор-1-фенил-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

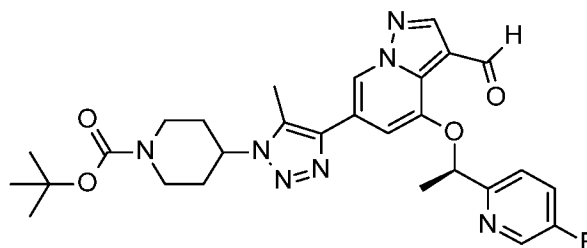


трет-Бутил 4-(4-[3-циано-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 590 мкмоль), (R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтан-1-ол (208 мг, 1,18 ммоль), PPh₃ (310 мг, 1,18 ммоль), DCM (4 мл) и ди-*трет*-бутил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (299 мг, 1,30 ммоль) последовательно добавляют друг к другу и перемешивают смесь в течение 2 часов при 50 °С. Смесь концентрируют и разбавляют NMP. Остаток очищают с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ACN : H₂O (10–90%, 0,5% HCl), с получением указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества (94 мг, 0,14 ммоль, 23%). ИЭР/МС m/z 582,4 $[M+H]^+$.

Способ 692 получения

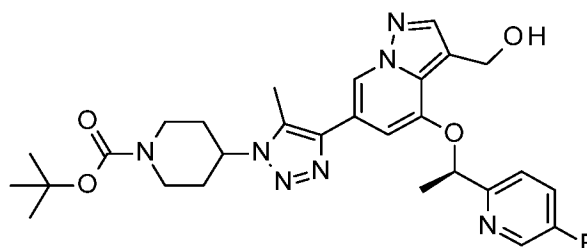
трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-формилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К $ZnCl_2$ (56,1 мг, 0,41 ммоль) и NaH (32,9 мг, 60 мас.%, 0,82 ммоль) в герметичном флаконе в атмосфере N_2 добавляют *трет*-бутил (R)-4-(4-(3-циано-4-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивают реакцию смесь в течение 1,5 часа при 40 °С. На этом этапе добавляют дополнительно $ZnCl_2$ (56,1 мг, 0,41 ммоль) и NaH (32,9 мг, 60 мас.%, 0,82 ммоль) и продолжают перемешивание в течение еще 1,5 часа при 40 °С. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, добавляют диоксид кремния (1,0 г), разбавляют гексанами (5 мл) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Суспензию фильтруют, промывая $EtOAc$ и затем 20% $MeOH$ в DCM , и концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя линейным градиентом от 10% до 100% ACN в H_2O , с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 20%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС 550,8 m/z $[M+H]^+$.

Способ 693 получения

трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

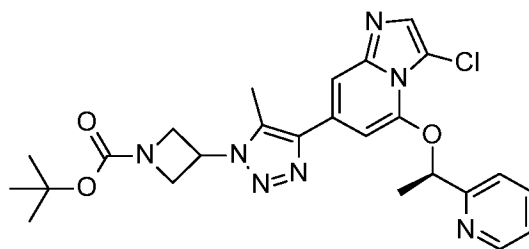


$NaBH_4$ (2,8 мг, 0,07 ммоль) добавляют в раствор *трет*-бутил (R)-4-(4-(4-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)-3-формилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,04 ммоль) в $MeOH$ (3 мл) при

комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток суспендируют в EtOAc и H₂O, слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (2X). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS 553,8 *m/z* [M+H]⁺.

Способ 694 получения

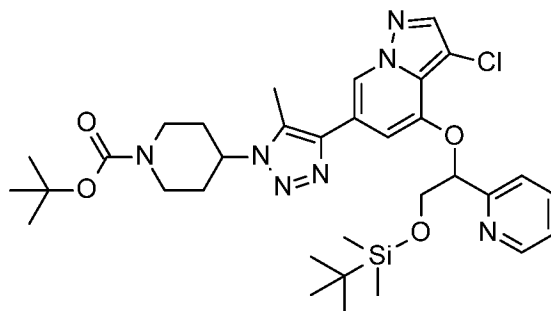
трет-Бутил 3-[4-[3-хлор-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



К *трет*-бутил 3-[5-метил-4-[5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]триазол-1-ил]азетидин-1-карбоксилату (200,00 мг, 0,421 ммоль) в DMF (2,00 мл) добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (41,43 мг, 0,21 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, гасят H₂O (10 мл) и экстрагируют DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 10 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ (5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (140 мг, 65,27%). ЭР/МС *m/z* 510,0 [M+H]⁺.

Способ 695 получения

трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси]-1-(2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-(4-{4-[(1R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил}-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (770 мг, 1,22 ммоль) и NCS (146 мг, 1,09 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂.

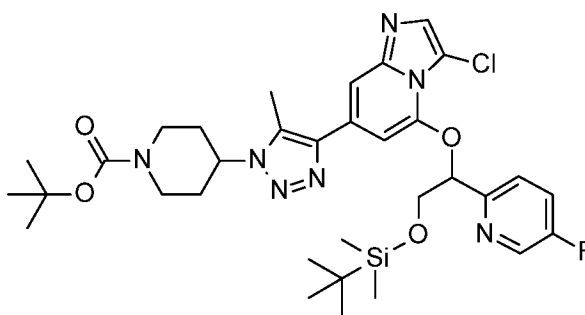
Реакционную смесь разбавляют H₂O (30 мл), экстрагируют DCM (3 x 50 мл).

Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 50% PE в EA, с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 86,22%) в виде светло-желтого твердого вещества. %).

ИЭР/МС m/z 668,4 [M+H]⁺.

Способ 696 получения

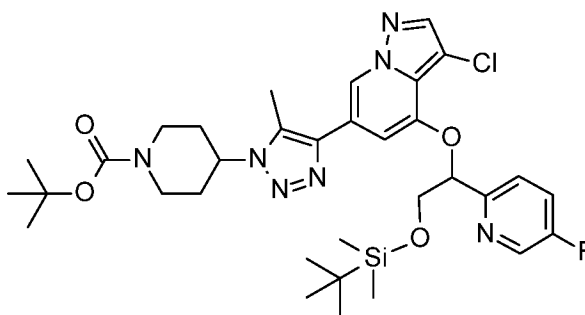
трет-Бутил 4-[4-[5-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил 4-[4-[5-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 1,53 ммоль) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (0,272 г, 1,38 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасят H₂O (20 мл) и затем экстрагируют DCM (2 x 40 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE / EtOAc (2 : 1 – 1 : 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (460 мг, 43,69%). ИЭР/МС m/z 686,3 [M+H]⁺.

Способ 697 получения

трет-Бутил 4-[4-[4-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

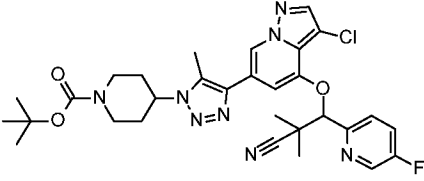
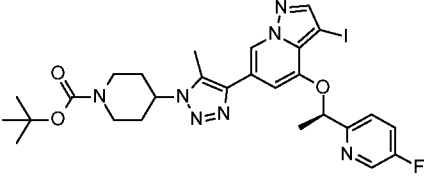
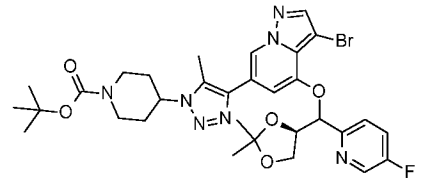
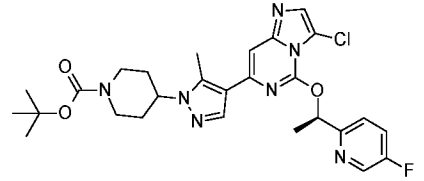


К *tert*-бутил 4-[4-[4-[2-[*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилату (330 мг, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл) добавляют NCS (64,22 мг, 0,481 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя от 65% до 75% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 53,25%) в виде светло-желтого масла. ИЭР/МС m/z 686,0 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *tert*-бутил 4-[4-[4-[2-[*tert*-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакций и корректируя систему очистки соответствующим образом.

Таблица 49

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
698 ¹	цис- <i>tert</i> -Бутил 4-[3-[4-[4-[2-[<i>tert</i> -бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат		741,3

699 ²	трет-Бутил 4-[4-[3-хлор-4-[2-циано-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метил-пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		[Cl ³⁵ /Cl ³⁷] 553,8/555,7 (M-tBu)
700	трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-иодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		648,4
701 ²	трет-Бутил 4-[4-[3-бром-4-[[4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-5-фтор-2-пиридил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 685,6/687,6
702 ³	трет-Бутил 4-[4-[3-хлор-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-		556,2

	ил]пиперидин-1-карбоксилат		
703 ³	трет-Бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-иодимидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат		648,2
704 ⁴	трет-Бутил (3R,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		704,3
705 ⁵	трет-Бутил (3S,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		704,2
706 ⁴	трет-Бутил (3S,4R)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-		704,4

	хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		
707 ⁵	трет-Бутил (3R,4R)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		704,4
708 ⁵	трет-Бутил (3S,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		702,4
709 ⁵	трет-Бутил (3R,4S)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		702,2

710 ⁶	трет-Бутил (3S,4R)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		702,4
711 ⁷	трет-Бутил (3R,4R)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		702,4
712 ⁵	трет-Бутил (3RS,4RS)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		700,2
713 ⁵	трет-Бутил (3RS,4SR)-4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-		700,2

	хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат, изомер 2		
--	---	--	--

¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюирование от 70% до 80% АСN в Н₂О (0,1%NH₄НСO₃).

² Очистка обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюирование 10–100% АСN в Н₂О.

³ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование от 0% до 100% EtOAc в DCM.

⁴ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (1 : 2).

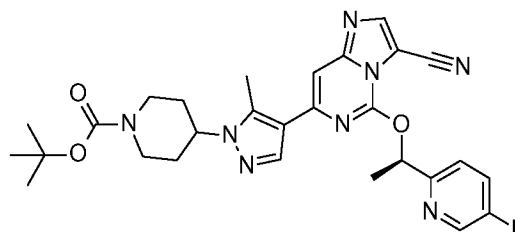
⁵ Очистка препаративной ТСХ PE : EA (2 : 1).

⁶ Очистка хроматографией на силикагеле, элюирование PE : EA (1 : 1 : 1 : 2).

⁷ Очистка препаративной ТСХ PE : EA (1 : 1).

Способ 714 получения

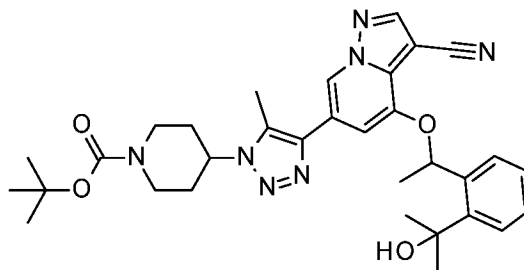
трет-Бутил 4-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Раствор *трет*-бутил 4-[4-[5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-иодимидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (74,0 мг, 0,11 ммоль) и CuCN (11,0 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивают при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасят водным раствором NH₄OH и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H₂O, солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя от 0% до 100% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 91%) в виде бесцветной пены. ИЭР/МС *m/z* 547,2 [M+H]⁺.

Способ 715 получения

трет-Бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

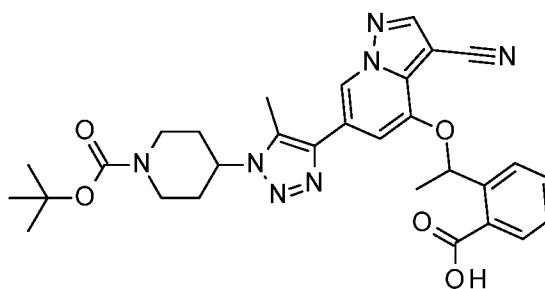


Раствор MeMgBr (178 мг, 3-молярный, 1,50 ммоль) в ТГФ по каплям добавляют к раствору *трет*-бутил 4-(4-(3-циано-4-(1-(2-(метоксикарбонил)фенил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (292 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0 °С.

Медленно добавляют H_2O (3 мл) и дают смеси нагреться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют DCM (20 мл) и H_2O (20 мл) и разделяют слои. Водный слой экстрагируют DCM (20 мл). Объединенные органические слои концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в H_2O , с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, 65,7%). ИЭР/МС m/z 585,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 716 получения

2-[1-[6-[1-(1-*трет*-Бутоксикарбонил-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензойная кислота

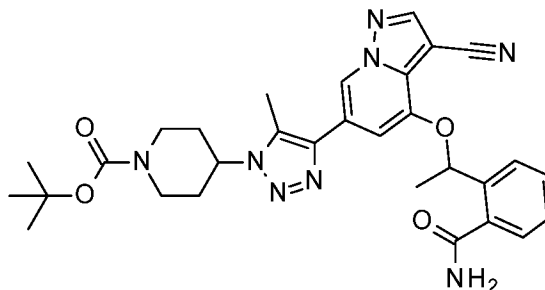


К *трет*-бутил 4-(4-(3-циано-4-(1-(2-(метоксикарбонил)фенил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (274 мг, 468 мкмоль) в ТГФ (12 мл) добавляют водный раствор LiOH (112 мг, 4,68 ммоль) и смесь перемешивают в течение 3 часов. Уровень pH доводят до 5 с помощью водного раствора HCl (0,1 М), затем добавляют EtOAc (10 мл). Слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу сушат над Na_2SO_4 ,

фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 97,2%). ИЭР/МС m/z 572,2 $[M+H]^+$.

Способ 717 получения

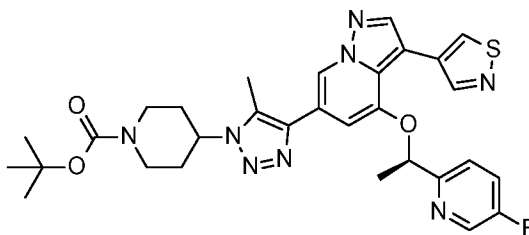
трет-Бутил 4-[4-[4-[1-(2-карбамоилфенил)этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К 2-(1-((6-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)окси)этил)бензойной кислоте (260 мг, 455 мкмоль) и NH_4Cl (122 мг, 2,27 ммоль) в DMF (4 мл) добавляют ТЗР (868 мг, 50 мас.%, 1,36 ммоль) в DMF и затем DIEA (588 мг, 4,55 ммоль) и перемешивают реакционную смесь в течение 3 часов. Смесь разбавляют DCM (10 мл) и H_2O (10 мл) и разделяют слои. Водный слой экстрагируют DCM (3 x 10 мл) и объединенную органическую фазу концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в H_2O , с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 31%). ИЭР/МС m/z 571,3 $[M+H]^+$.

Способ 718 получения

трет-Бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-изотиазол-4-ил]пиридино[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



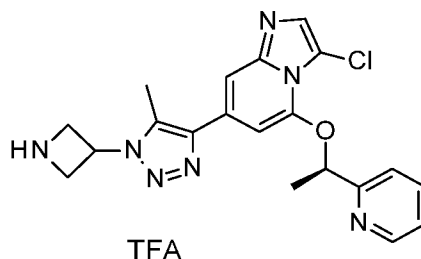
Смесь *трет*-бутил 4-[4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-изотиазоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата

(600 мг, 0,93 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-тиазола (293 мг, 1,39 ммоль), CsF (422 мг, 2,78 ммоль) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (60,39 мг, 0,09 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивают в течение 3 часов при 60 °C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (1 x 50 мл),

сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, применяя следующие условия: колонка, силикагелевая С18; подвижная фаза, элюирование линейным градиентом от 30% до 50% АСN в H_2O , с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 71,4%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 605,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 719 получения

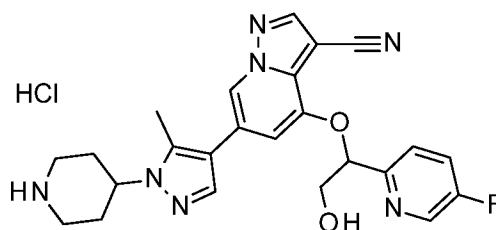
7-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-3-хлор-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин ТФА



К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-(4-[3-хлор-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (140,00 мг, 0,28 ммоль) в DCM (2,00 мл) добавляют ТФА (1,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 410,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 720 получения

4-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl

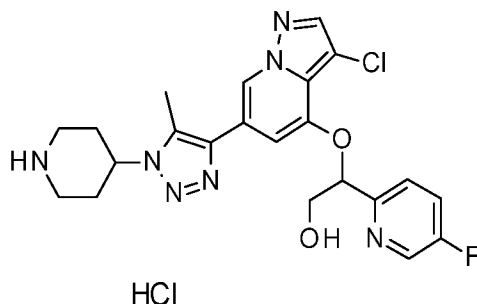


Смесь *трет*-бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г 4,00 ммоль) в DCM (50 мл) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г,

неочищенное, HCl соль), которое использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 462,2 $[M+H]^+$.

Способ 721 получения

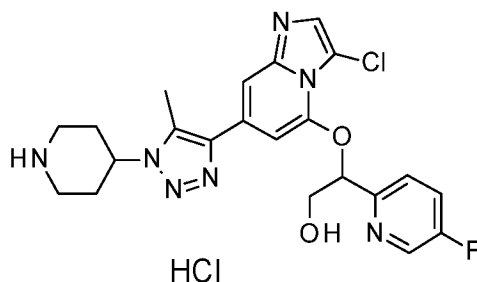
2-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол · HCl



Раствор *трет*-бутил 4-[4-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (175 мг, 0,26 ммоль) в DCM (3 мл) и 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (165 мг), которое использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Способ 722 получения

2-[3-Хлор-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол · HCl

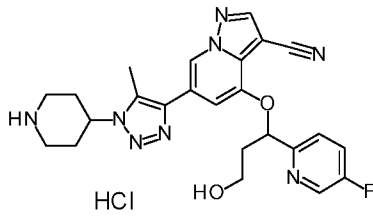
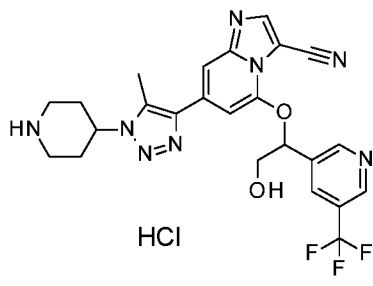
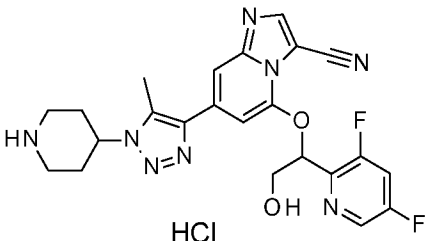
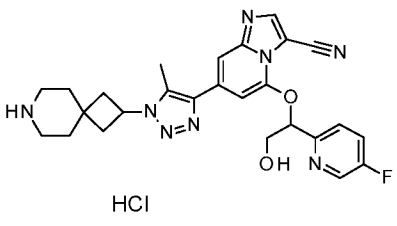


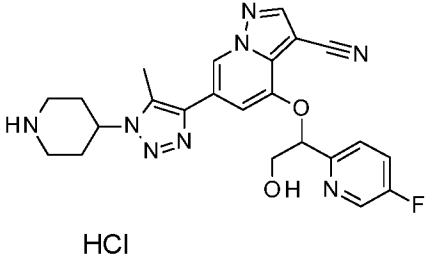
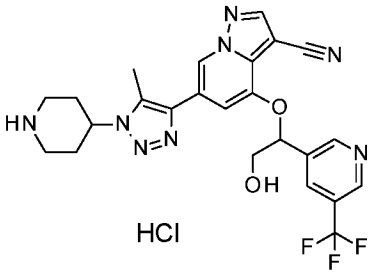
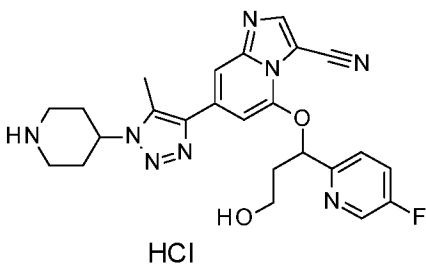
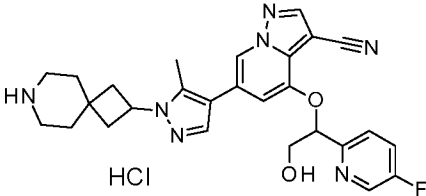
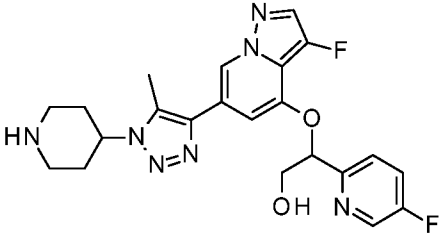
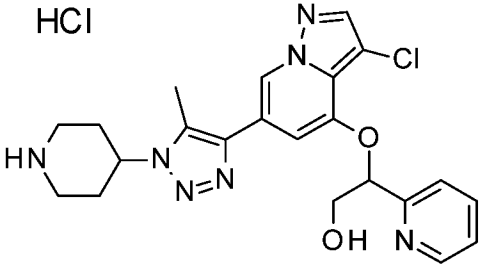
К *трет*-бутил 4-[4-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилату (450 мг, 0,66 ммоль) в DCM (4 мл) добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (4 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакцию смесь концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, HCl соль), которое использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 472,2 $[M+H]^+$.

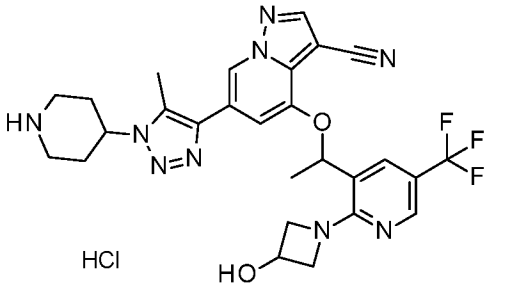
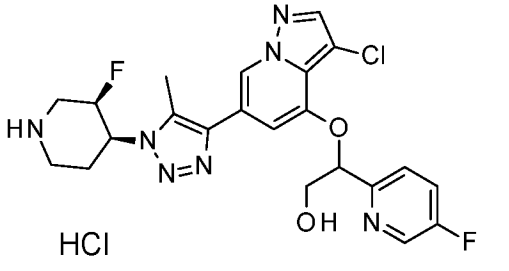
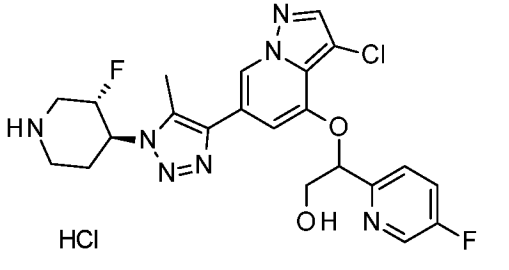
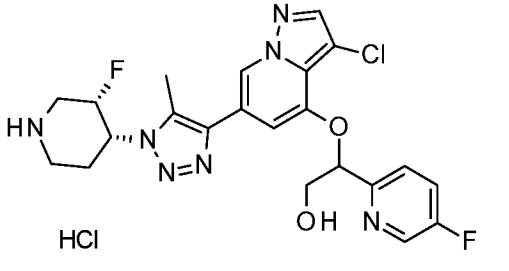
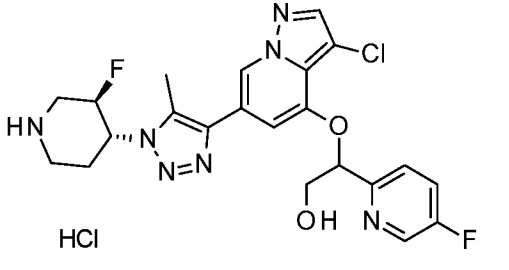
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-[3-хлор-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил]окси-2-(5-фтор-2-

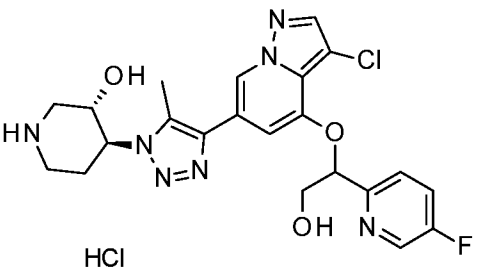
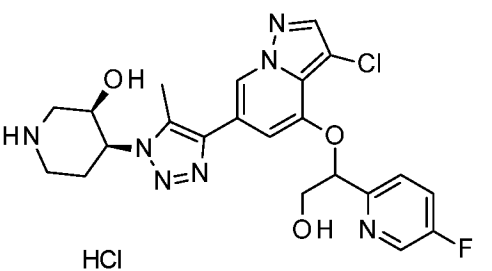
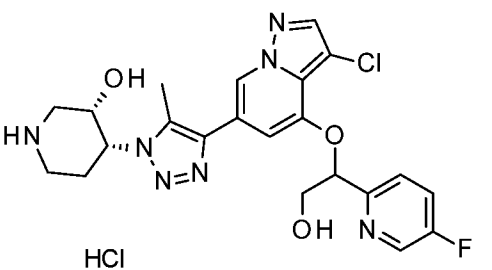
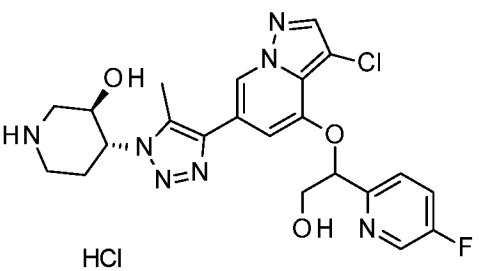
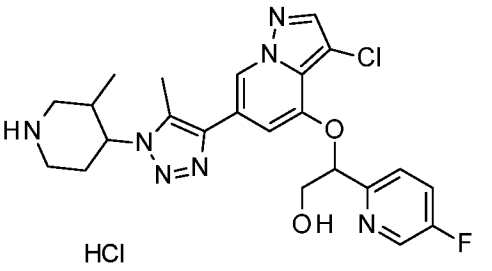
пиридил)этанола HCl, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рКа амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

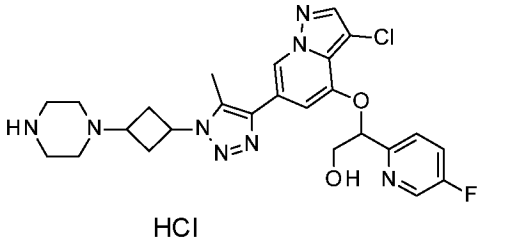
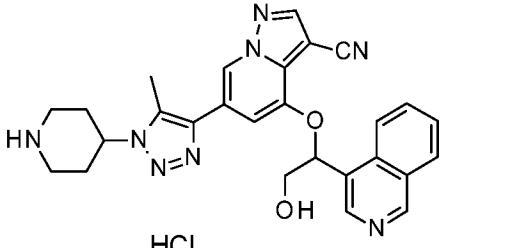
Таблица 50

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
723	4-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-3-гидроксипропокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl		477,4
724	5-[2-Гидрокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl		513,3
725	5-[1-(3,5-Дифтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиперидин-3-карбонитрил · HCl		481,1
726	7-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl		503,3

727	4-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил· HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	463,1
728	4-[2-Гидрокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил· HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	513,3
729	5-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-3-гидроксипропокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил· HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	477,2
730	6-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил· HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	502,3
731	2-[3-Фтор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	456,2
732	2-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(2-пиридил)этанол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	454,2

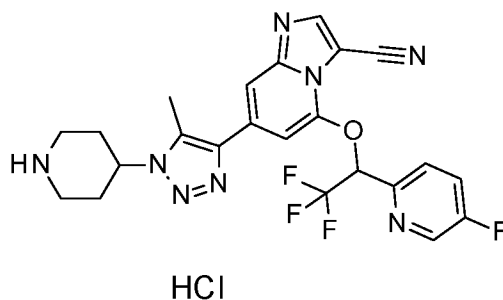
733	4-[1-[2-(3- Гидроксиазетидин-1-ил)-5- (трифторметил)-3- пиридил]этокси]-6-[5-метил- 1-(4-пиперидил)триазол-4- ил]пиразоло[1,5-а]пиридин- 3-карбонитрил HCl	 <p>HCl</p>	568,2
734	2-[3-Хлор-6-[1-[(3R,4S)-3- фтор-4-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]пиразоло[1,5-а]пиридин- 4-ил]окси-2-(5-фтор-2- пиридил)этанол HCl, изомер 2	 <p>HCl</p>	490,2
735	2-[3-Хлор-6-[1-[(3S,4S)-3- фтор-4-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]пиразоло[1,5-а]пиридин- 4-ил]окси-2-(5-фтор-2- пиридил)этанол HCl, изомер 2	 <p>HCl</p>	490,2
736	2-[3-Хлор-6-[1-[(3S,4R)-3- фтор-4-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]пиразоло[1,5-а]пиридин- 4-ил]окси-2-(5-фтор-2- пиридил)этанол HCl, изомер 2	 <p>HCl</p>	490,2
737	2-[3-Хлор-6-[1-[(3R,4R)-3- фтор-4-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]пиразоло[1,5-а]пиридин- 4-ил]окси-2-(5-фтор-2- пиридил)этанол HCl, изомер 2	 <p>HCl</p>	490,1

738	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-3-ол HCl, изомер 2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	488,2
739	(3R,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-3-ол HCl, изомер 2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	488,2
740	(3S,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-3-ол HCl, изомер 2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	488,1
741	(3R,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-3-ол HCl, изомер 2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	488,2
743	2-[3-Хлор-6-[5-метил-1-[(3RS,4SR)-3-метил-4-пиперидил]триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	486,2

744	<p>цис-2-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(3-пиперазин-1-илциклобутил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl</p>	 <p>HCl</p>	527,2
745	<p>4-[2-Гидрокси-1-(4-изохинолил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl</p>	 <p>HCl</p>	495,2

Способ 746 получения

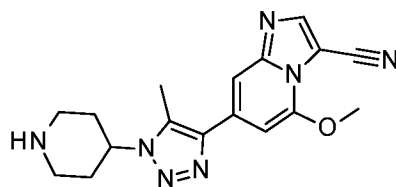
7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазоло[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl



К перемешанному раствору *tert*-бутил 4-[4-[3-циано-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазоло[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (450,00 мг, 0,75 ммоль) в DCM (5,00 мл) добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (300 мг). Указанное в заголовке соединение использовали далее без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* 501,2 [M+H]⁺.

Способ 747 получения

5-Метокси-7-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]имидазоло[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl

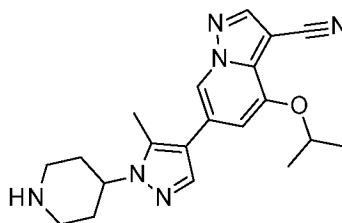


HCl

Раствор *трет*-бутил 4-(4-[3-этинил-5-метоксиимидазоло[1,2-а]272иридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (450,00 мг, 1,03 ммоль), DCM (10 мл) и HCl (4 M) в 1,4-диоксане (10,00 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют EtOAc (3 мл) и гексанами (20 мл) и перемешивают в течение 5 минут. Твердое вещество собирают фильтрованием, осадок на фильтре промывают гексанами (2x10 мл) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (110 мг, 28,6%). ИЭР/МС m/z 338,0 $[M+H]^+$.

Способ 748 получения

4-Изопропокси-6-[5-метил-1-[пиперидин-4-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил· TFA

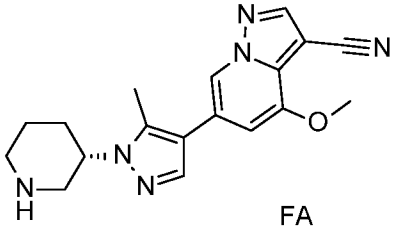
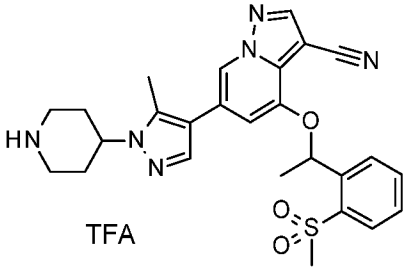
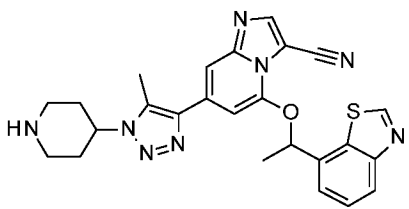
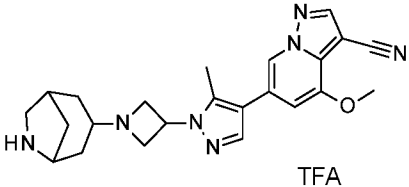
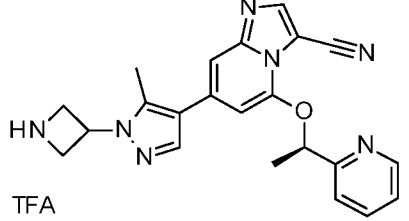


трет-Бутил 4-[4-(3-циано-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]272иридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (75 мг, 0,16 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в TFA (1 мл) в течение 30 мин. Полученную смесь концентрируют до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (54,2 мг, 92,12%), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 365,2 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-изопропокси-6-[5-метил-1-[пиперидин-4-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется в диапазоне от комнатной температуры до 50 °C. Смесь также можно гасить насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и экстрагировать EtOAc. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от pKa амина и кислоты,

используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

Таблица 51

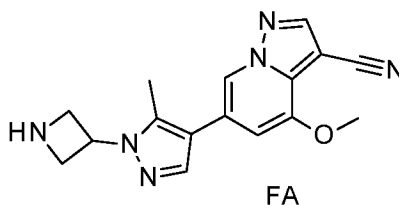
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z [M+H] +
749 ¹	4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3S)-пиперидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·FA		337,20
750	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-[1-(2-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, TFA		505,2
751	5-[1-(1,3-Бензотиазол-7-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		485,1
752	6-[1-[1-(6-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		418,2
753	7-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		400,0

754	7-[1-(Азепан-4-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил· TFA		443,2
755	5-[[[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этил]амино]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил· TFA		446,2
756	5-[(5-Фтор-2-пиридил)метокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил· 2 TFA		433,2

¹ Обращенно-фазовая комби-флеш-хроматография со следующими условиями: C18; элюирование градиентом 50–70% ACN в H₂O (0,1% FA).

Способ 757 получения

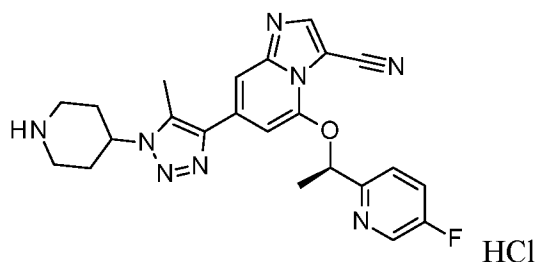
6-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил· FA



Раствор *трет*-бутил 3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]274иридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (480 мг, 1,18 ммоль) и TFA (20 мл) в DCM (20 мл) перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Величину pH остатка доводят до pH 8 водным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют DCM : iPrOH (3 : 1) (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (1x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя градиентом от 0% до 30% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (210 мг, 57%). ИЭР/МС *m/z* 309,05 [M+H]⁺.

Способ 758 получения

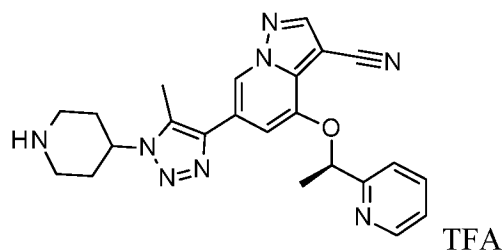
5-[(1R)-1-(5-Фторпиридин-2-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl



Перемешанный раствор *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]275иридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,128 ммоль) в DCM (3,0 мл) обрабатывают 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл) и перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и промывают EtOAc (3 x 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (95 мг, неочищенный продукт). ИЭР/МС m/z 447,2 [M+H]⁺.

Способ 759 получения

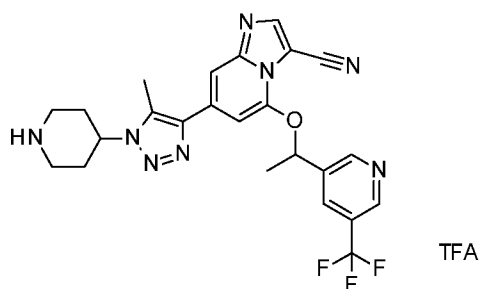
6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(275иридин-2-ил)этокси]пироло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA



Раствор *трет*-бутил 4-(4-[3-циано-4-[(1R)-1-(275иридин-2-ил)этокси]пироло[1,5-а]275иридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (354 мг, 0,67 ммоль) и TFA (1 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают растиранием с МТВЕ (5 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрованием и промывают МТВЕ (2 x 2 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (456 мг), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 429,3 [M+H]⁺.

Способ 760 получения

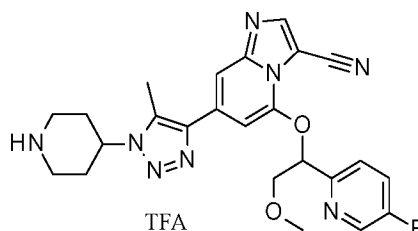
7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этиламино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA



Раствор *трет*-бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]2,7-биридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150,00 мг, 0,251 ммоль), TFA (5 мл) и DCM (10 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ИЭР+Н, *m/z* 497,3 [M+H]⁺.

Способ 761 получения

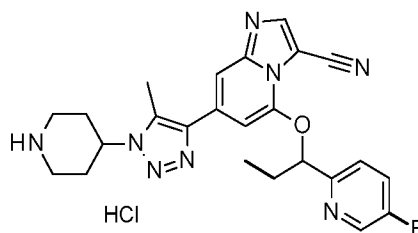
5-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA



Смесь *трет*-бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]имидазо[1,2-а]2,7-биридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150,00 мг, 0,26 ммоль) в TFA (2,00 мл) и DCM (4,00 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки (140 мг). ИЭР/МС *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

Способ 762 получения

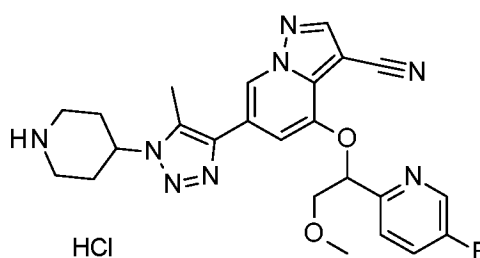
5-[1-(5-Фтор-2-пиридил)пропокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl



Смесь (200,00 мг, 0,36 ммоль) *трет*-бутил 4-[4-[3-циано-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в 4М HCl (газ) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и DCM (3,00 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 461,3 [M+H]⁺.

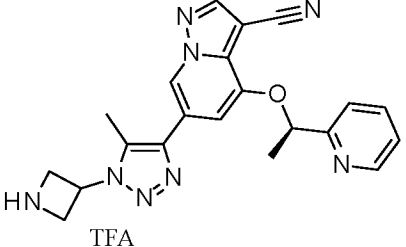
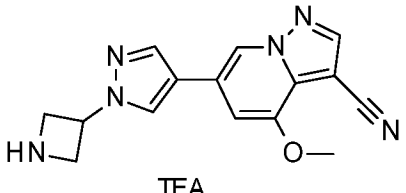
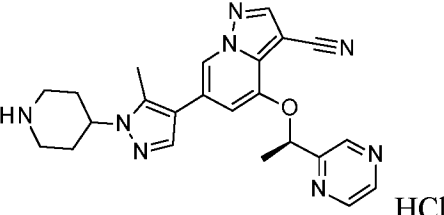
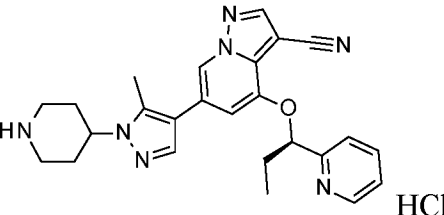
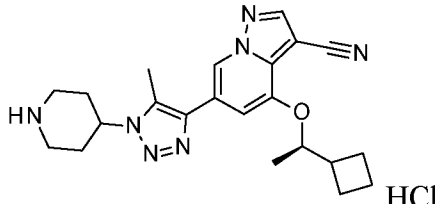
Способ 763 получения

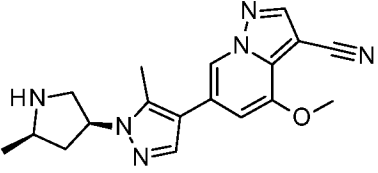
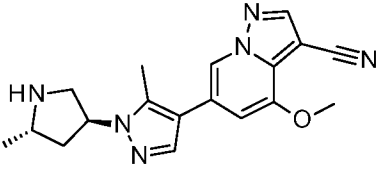
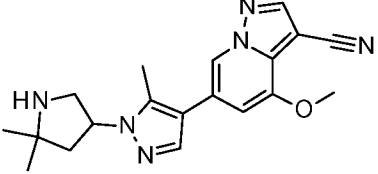
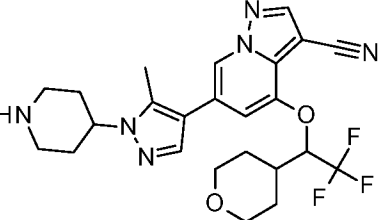
4-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl

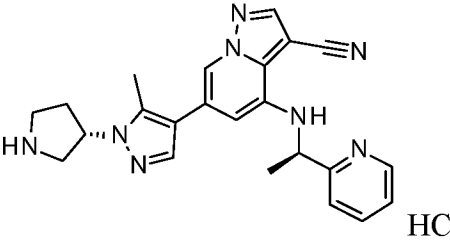
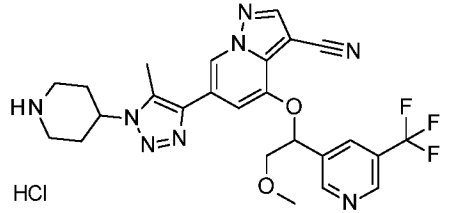
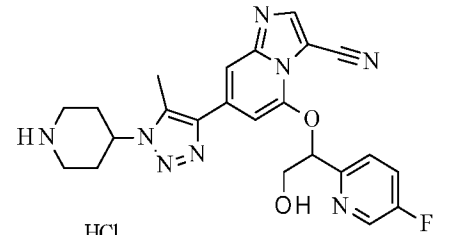
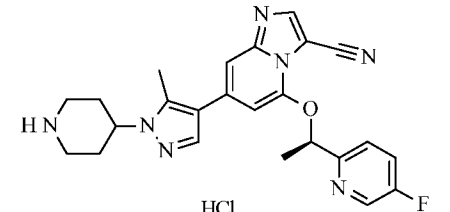
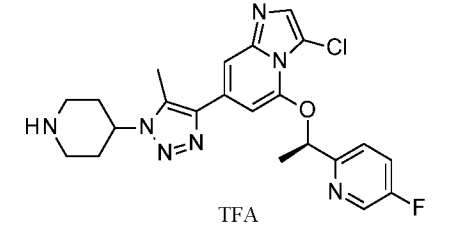


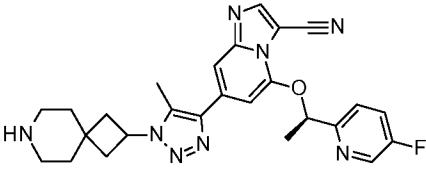
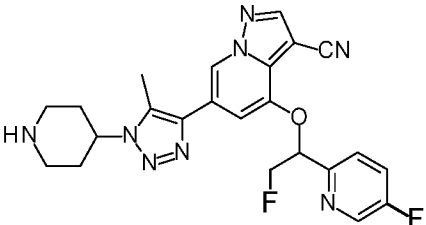
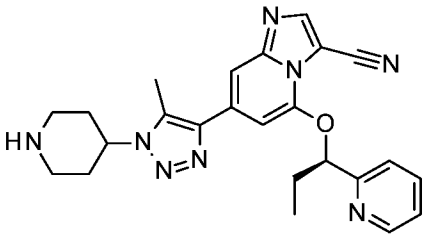
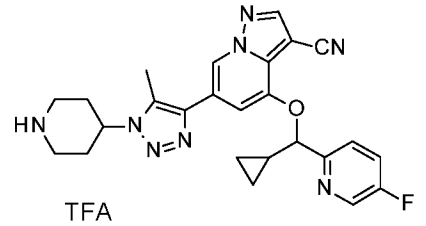
Смесь *трет*-бутил 4-[4-[3-циано-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180,00 мг, 0,31 ммоль) в 4 М HCl (газ) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и DCM (4,00 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 477,2 [M+H]⁺.

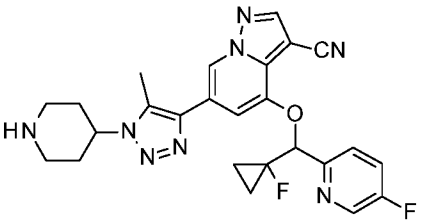
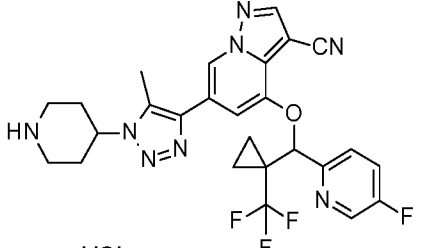
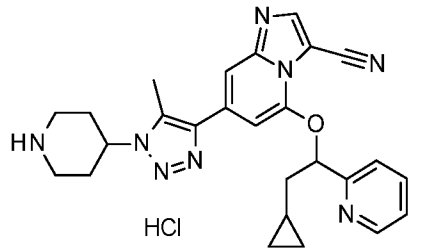
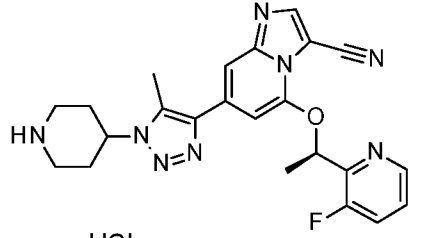
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·HCl, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Вместо HCl можно использовать TFA и трифторацетальдегид. Выпавшие в осадок твердые вещества можно также растереть с Et₂O и DCM. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рКа амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

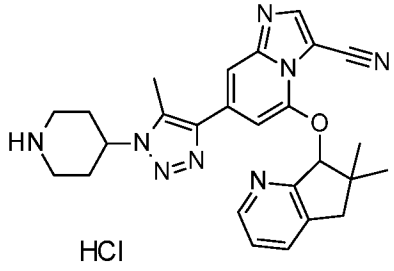
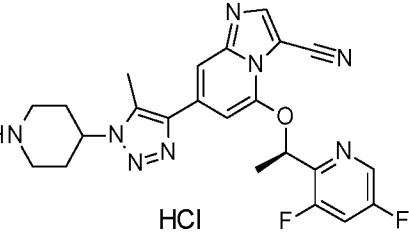
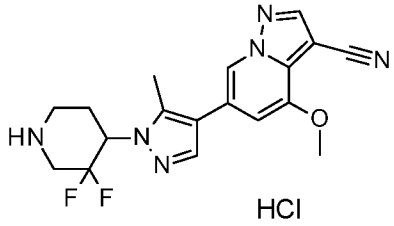
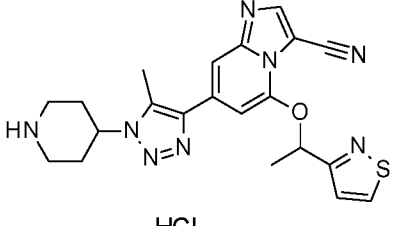
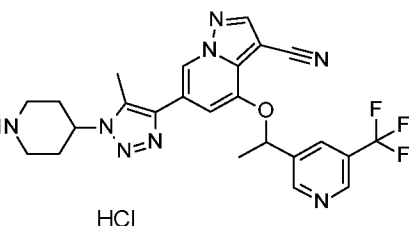
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
764	6-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		400,1
765	6-[1-(Азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		295,2
766	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(пиразин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		429,2
767	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(278иридин-2-ил)пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		442,4
768	4-[(1R)-1-Циклобутилэтокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-		406,3

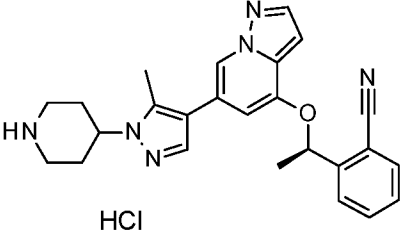
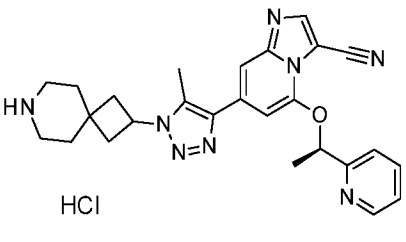
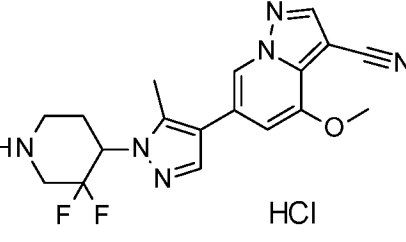
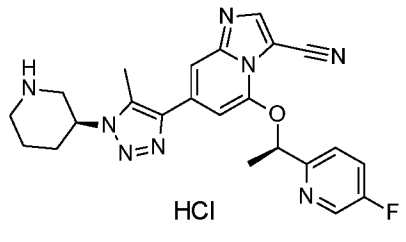
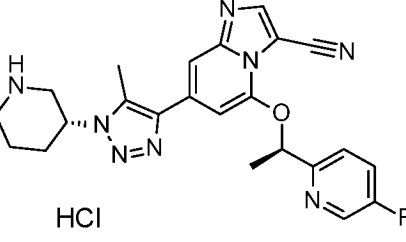
	ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		
769	4-Метокси-6-(5-метил-1-((3S,5R)-5-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 HCl	337,2
770	4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3S,5S)-5-метилпирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 HCl	337,1
771	6-[1-(5,5-Диметилпирролидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 HCl	351,2
772	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 HCl	489,1

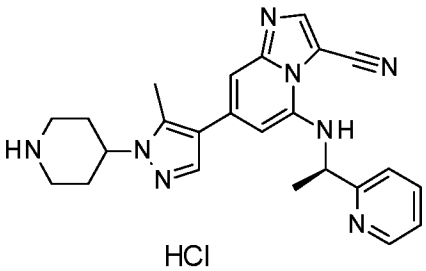
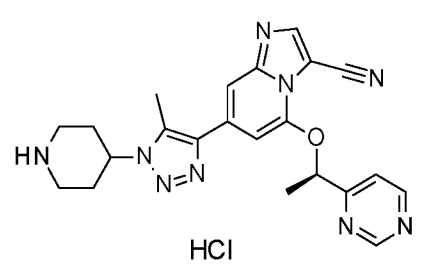
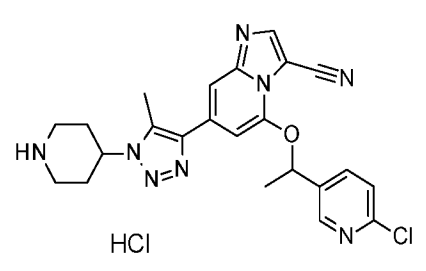
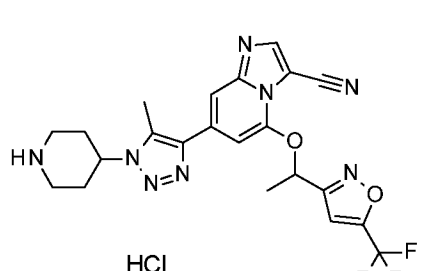
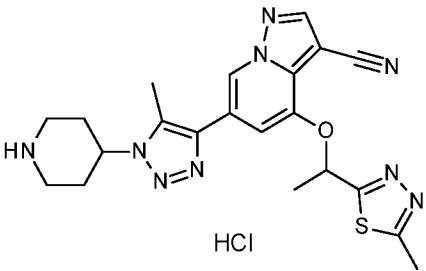
773	6-[5-Метил-1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-4-[[[(1R)-1-(279иридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		413,1
774	4-[2-Метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		527,2
775	5-[1-(5-Фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		463,1
776	5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		446,4
777	3-Хлор-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		456,1

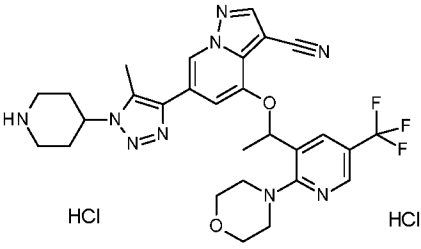
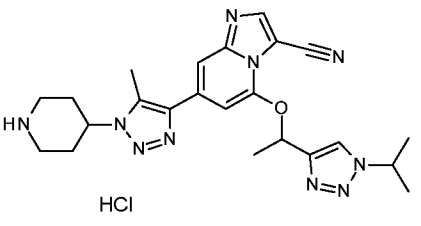
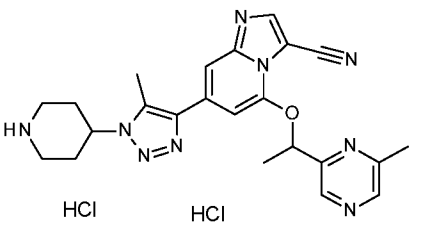
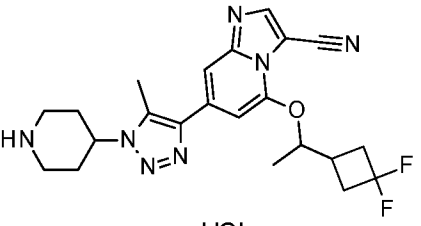
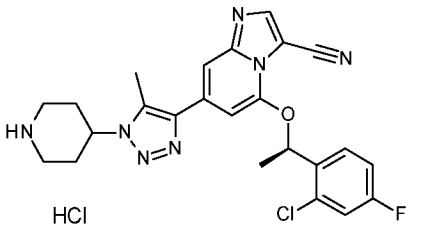
	ил]имидазо[1,2-а]пиридин·TFA		
778	7-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	487,2
779	4-[2-Фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил Di·HCl	 <p style="text-align: center;">HCl HCl</p>	464,8
780	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2 TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	442,9
781	4-[Циклопропил-(5-фтор-2-пиридил)метокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	a

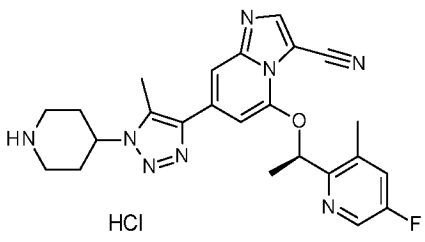
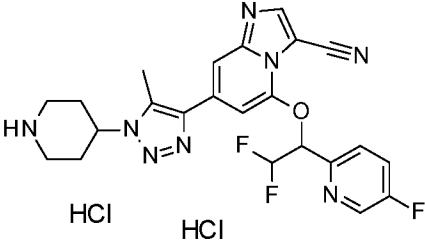
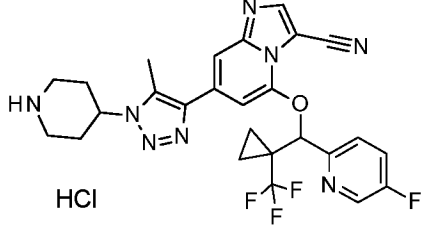
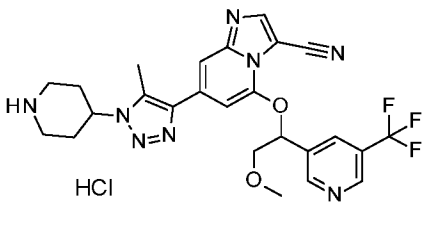
782	4-[(1-Фторциклопропил)- (5-фтор-2- пиридил)метокси]-6-[5- метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	492,8
783	4-[(5-Фтор-2-пиридил)- [1- (трифторметил)циклопро- пил]метокси]-6-[5-метил- 1-(4-пиперидил)триазол- 4-ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	541,1
784	5-[2-Циклопропил-1-(2- пиридил)этокси]-7-[5- метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]имидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	469,2
785	5-[(1R)-1-(3-Фтор-2- пиридил)этокси]-7-[5- метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]имидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	447,2

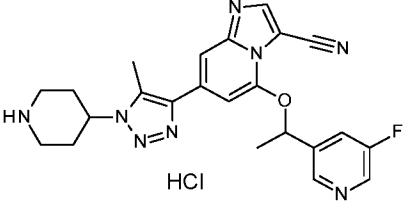
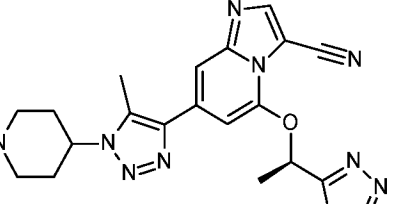
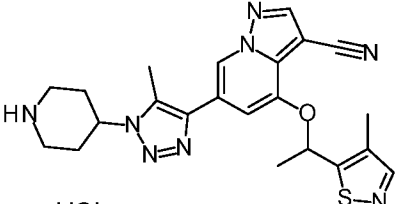
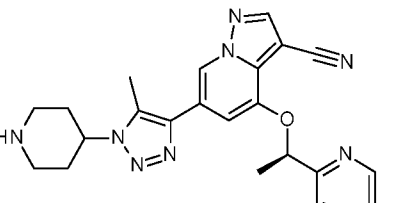
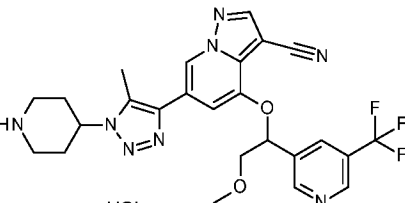
786	5-[(6,6-Диметил-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	469,2
787	5-[1-(3,5-Дифтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	464,8 [M] ⁺
788	6-[1-(3,3-Дифтор-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	373,3
789	5-(1-Изотиазол-3-илэтокси)-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	435,10
790	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	497,1

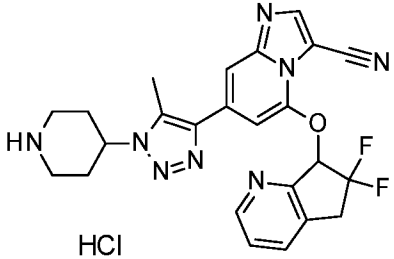
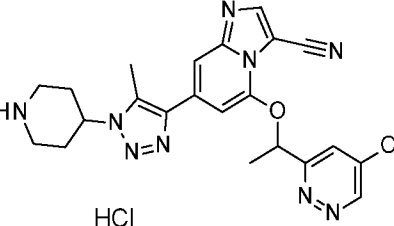
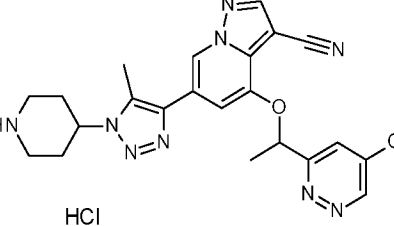
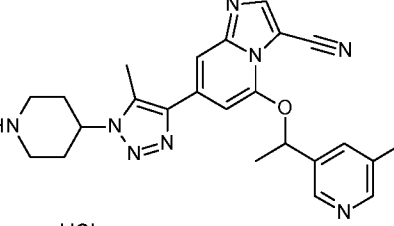
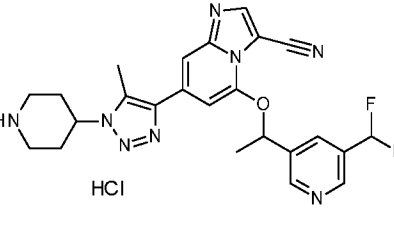
791	2-[(1R)-1-[6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	427,2
792	7-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	469,3
793	6-[1-(3,3-Дифтор-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	373,3
794	5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-[(3S)-3-пиперидил]триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	447,1
795	5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-[(3R)-3-пиперидил]триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	447,2

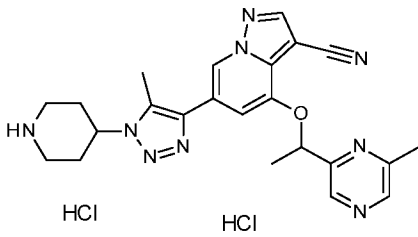
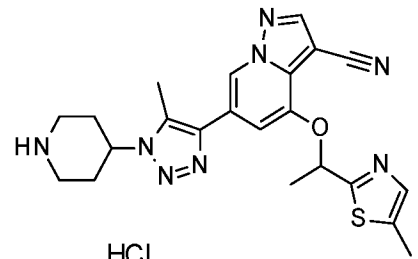
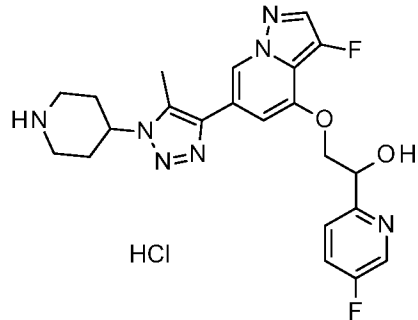
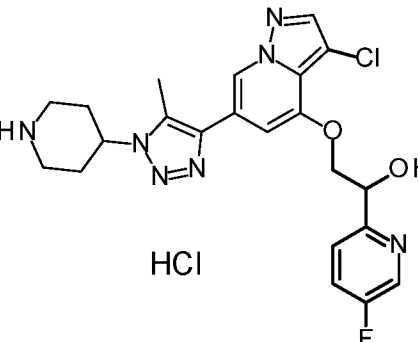
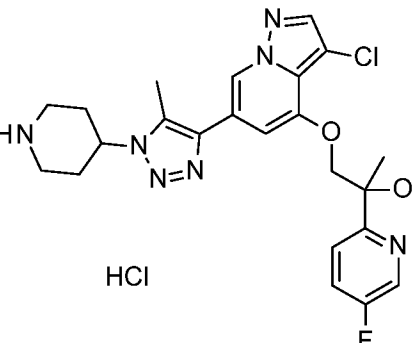
796	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-5-[[1(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	427,1
797	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-пиримидин-4-илэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	430,2
798	5-[1-(6-Хлор-3-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	<i>a</i>
799	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)изоксазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	487,2
800	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	450,1

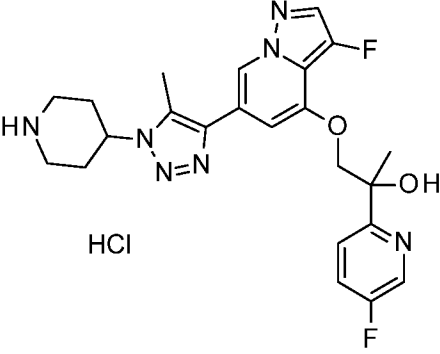
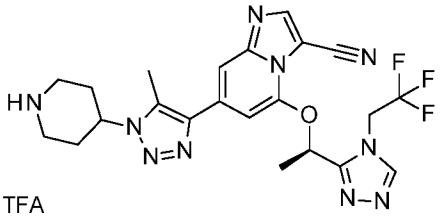
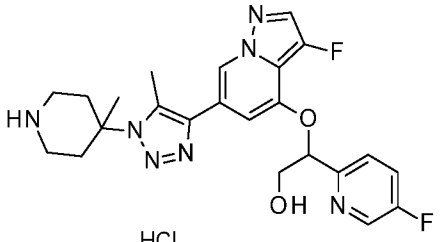
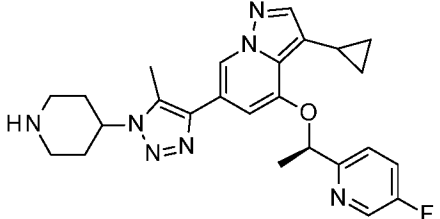
	а]пирин-3- карбонитрил HCl		
801	6-[5-Метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]-4-[1-[2-морфолино-5- (трифторметил)-3- пиридил]этокси]пирозол о[1,5-а]пирин-3- карбонитрил 2 HCl		582,3
802	5-[1-(1- Изопропилтриазол-4- ил)этокси]-7-[5-метил-1- (4-пиперидил)триазол-4- ил]имидазо[1,2- а]пирин-3- карбонитрил HCl		461,2
803	7-[5-Метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]-5-[1-(6- метилпирозин-2- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пирин-3- карбонитрил 2 HCl		444,2
804	5-[1-(3,3- Дифторциклобутил)этокс и]-7-[5-метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]имидазо[1,2- а]пирин-3- карбонитрил HCl		442,2
805	5-[(1R)-1-(2-Хлор-4- фторфенил)этокси]-7-[5- метил-1-(4- пиперидил)триазол-4- ил]имидазо[1,2-		479,2 [M] ⁺

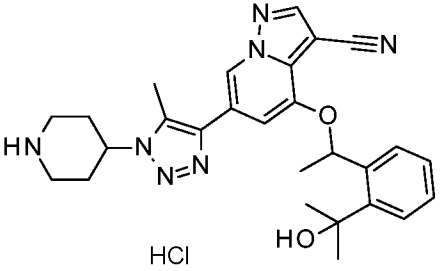
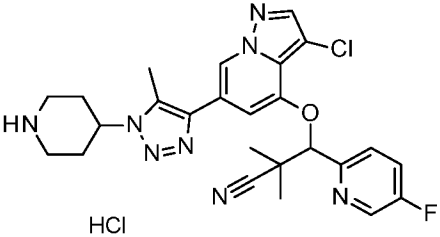
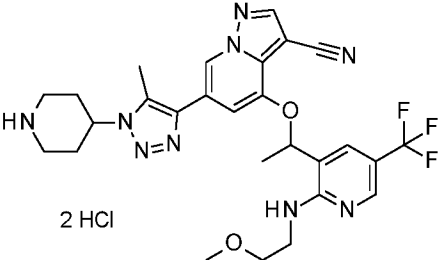
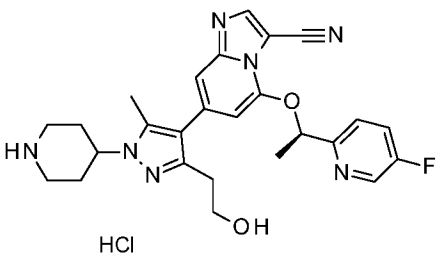
	а]пиридин-3-карбонитрил HCl		
806	5-[(1R)-1-(5-Фтор-3-метил-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		461,1
807	5-[2,2-Дифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил di-HCl		483,2
808	5-[(5-Фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		541,2
809	5-[2-Метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		527,1

810	5-[1-(5-Фтор-3-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	447,3
811	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	450,1
812	4-[1-(4-Метилизотиазол-5-ил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	449,20
813	4-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	447,2
814	4-[2-Метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	527,2

815	5-[(6,6-Дифтор-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	477,1
816	5-[1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил. HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	464,1
817	4-[1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	464,1
818	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил. HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	443,2
819	5-[1-[5-(Дифторметил)-3-пиридил]этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил. HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	479,1

820	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(6-метилпиразин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. 2 HCl		444,2
821	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		449,2
822	2-[3-Фтор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl		456,2
823	2-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-1-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl		472,2
824	1-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)пропан-2-ол HCl		486,2

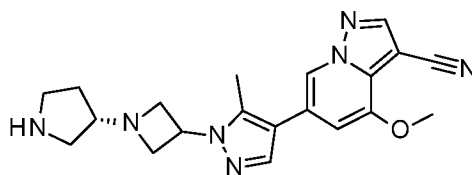
825	1-[3-Фтор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)пропан-2-ол HCl	 HCl	470,2
826	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA	 TFA	501,2
827	2-[3-Фтор-6-[5-метил-1-(4-метил-4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанол HCl, изомер 2	 HCl	470,2
828	3-Циклопропил-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин HCl	 HCl	461,9

829	4-[1-[2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)фенил]этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		485,9
830	3-[3-Хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-3-(5-фтор-2-пиридил)-2,2-диметилпропаннитрил 2HCl		481,7 [M-2H-CN] ⁺
831	4-[1-[2-(2-Метоксиэтиламино)-5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил 2HCl		570,2
821	5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-7-[3-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		490,3

^a Материал используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Способ 833 получения

4-Метокси-6-(5-метил-1-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиридин-2-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

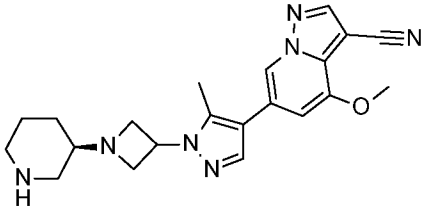
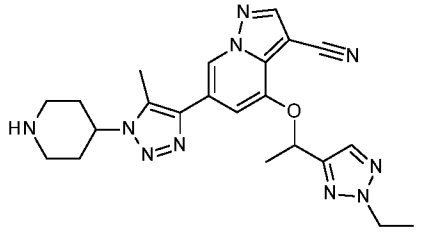
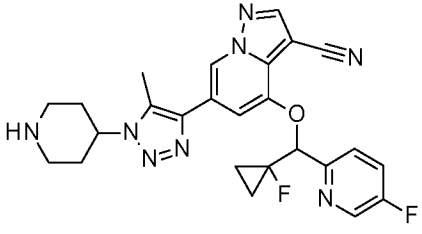
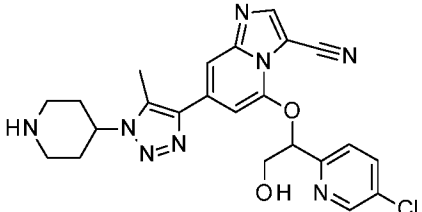
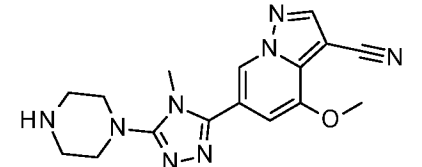
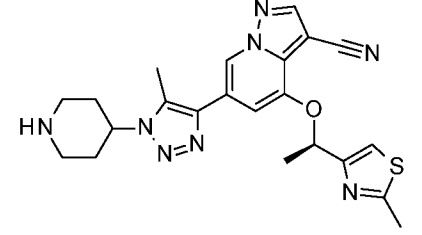


Смесь *трет*-бутил (3*S*)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-*a*])290иридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-илпиридин290-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,42 ммоль) в TFA (5 мл) и DCM (5 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-зеленого масла (260 мг). Величину рН неочищенного продукта (60 мг) корректируют NaHCO₃ и очищают препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюируя градиентом от 20% до 35% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), скорость потока: 25 мл/мин; 254 нм; t_(R) 5,57 минуты, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 12,7%). ИЭР/МС *m/z* 378,3 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для (S)-4-метокси 6-(5-метил-1-[1-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пиридин290-3-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Неочищенный продукт можно также растворять в MeOH, и в качестве альтернативного основания можно использовать Na₂CO₃. В качестве комбинации основания с растворителем также можно использовать 2,6-лютидин в DCM. Вместо TFA также можно использовать HCl в 1,4-диоксане. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рKa амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

Таблица 53

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
834 ¹	4-Метокси-6-[5-метил-1-[1-[(3 <i>S</i>)-3-пиперидил]пиридин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбонитрил		392,05

835 ²	4-Метокси-6-[5-метил-1-[1-[(3R)-3-пиперидил]пиридин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		392,20
836 ³	4-[1-(2-Этилтриазол-4-ил)этоксиг]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		447,2
837 ³	4-[(1-Фторциклопропил)-(5-фтор-2-пиридил)метокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		492,8
838 ⁴	5-[1-(5-Хлор-2-пиридил)-2-гидроксиэтоксиг]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		479,1
839 ^{5,6,7}	4-Метокси-6-(4-метил-5-пиперазин-1-ил-1,2,4-триазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		339,2
840 ⁸	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(2-метилтиазол-4-ил)этоксиг]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		449,2

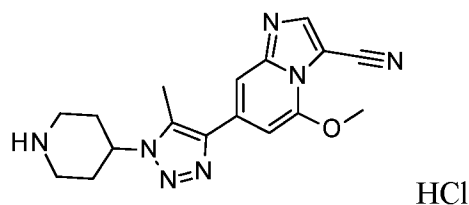
841 ⁸	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		432,2
842 ⁹	5-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		485,1
843 ⁹	4-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		485,2
844 ¹⁰	5-[(1R)-1-(4-Фторфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		446,2
845 ¹¹	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		444,2
846 ¹²	3-Хлор-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-с]пиримидин		439,2

¹ Препаративная ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; элюирование 38–50% MeOH в H₂O (0,05% NH₃H₂O).

- ² Обращенно-фазовая комби-флеш-хроматография со следующими условиями: Колонка C18, элюирование градиентом 30–60% ACN в H₂O (0,1% NH₃H₂O).
- ³ Обращенно-фазовая хроматография, элюирование с градиентом 0–100% ACN в H₂O.
- ⁴ Очистка обращенно-фазовой флеш-хроматографией: колонка, C18; элюирование от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH), градиент от 50% до 55%.
- ⁵ Реакционную смесь разбавляют 3 : 1 CHCl₃ : *i*PrOH и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 4 : 1 DCM : *i*PrOH, промывают NaHCO₃, промывают H₂O, солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют.
- ⁶ Обращенно-фазовая хроматография, колонка C18, элюирование от 10% до 95% ACN в H₂O.
- ⁷ Обращенно-фазовая хроматография, колонка C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.
- ⁸ Летучие компоненты удаляют и остаток фильтруют через карбонатный картридж.
- ⁹ Реакционную смесь гасят добавлением водного раствора NaHCO₃ и экстрагируют смесь DCM.
- ¹⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).
- ¹¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией: колонка, C18; элюирование от 0% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA).
- ¹² Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 3 : 1 CHCl₃ : IPA, промывают водным раствором NaHCO₃, H₂O, солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют.

Способ 847 получения

5-Метокси-7-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]имидазоло[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl

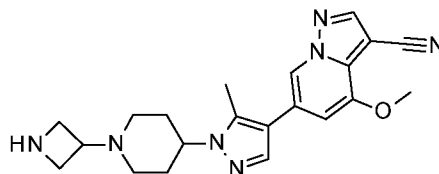


Раствор *tert*-бутил 4-(4-[3-этинил-5-метоксиимидазоло[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (450,00 мг, 1,03 ммоль), DCM (10 мл), HCl (4M) в 1,4-диоксане (10,00 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют EtOAc (3 мл) и гексанами (20 мл) и перемешивают в течение 5 минут. Твердое вещество

собирают фильтрованием, осадок на фильтре промывают гексанами (2x10 мл) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (110 мг, 28,6%). ИЭР/МС m/z 338,0 $[M+H]^+$.

Способ 848 получения

6-[1-[1-(Азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

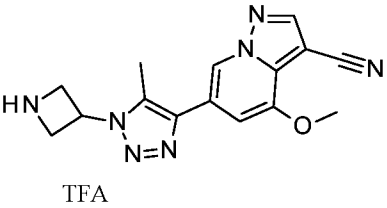
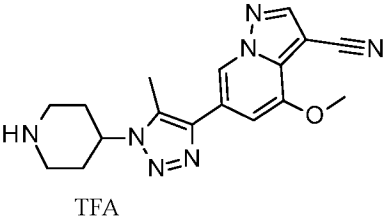
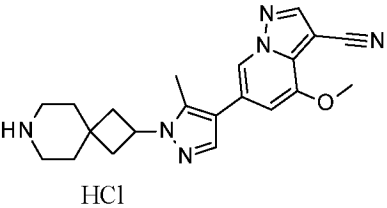
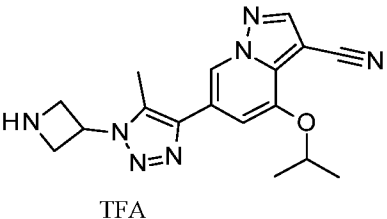
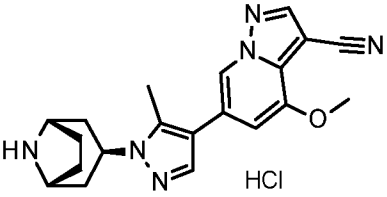


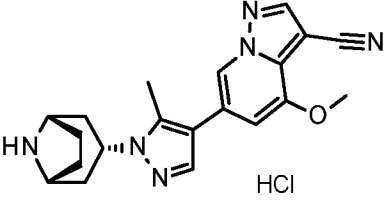
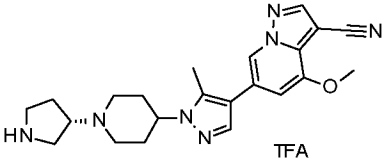
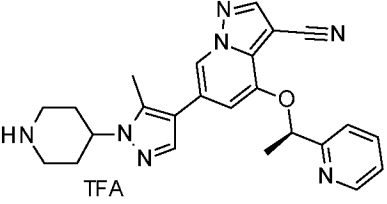
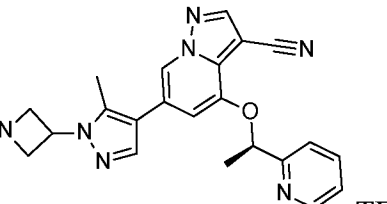
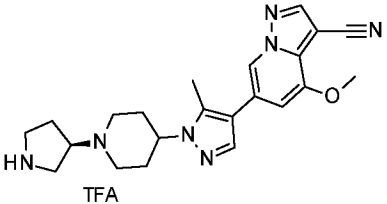
По каплям добавляют TFA (2 мл) к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-[4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2,00 мл) и перемешивают раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенный продукт). Продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ИЭР/МС m/z 392,2 $[M+H]^+$.

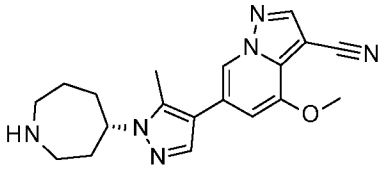
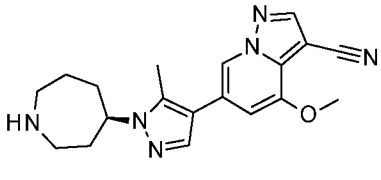
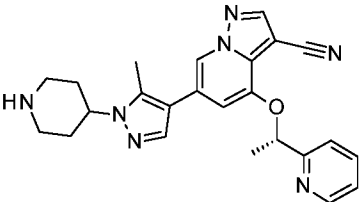
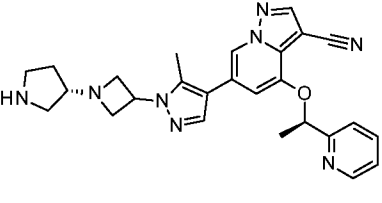
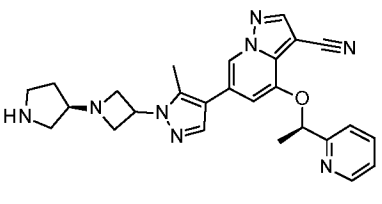
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-[1-[1-(азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции. В качестве растворителя также можно использовать 2,6-лютидин в DCM. Вместо TFA также можно использовать HCl в 1,4-диоксане или TMSOTf. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рКа амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

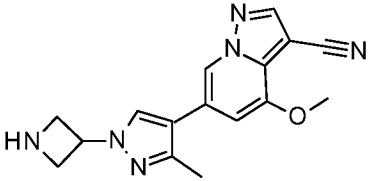
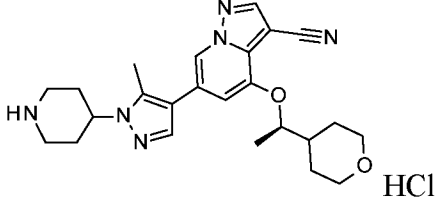
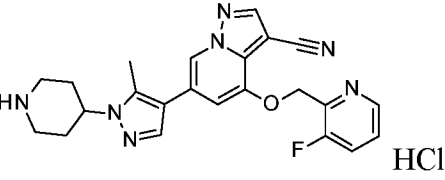
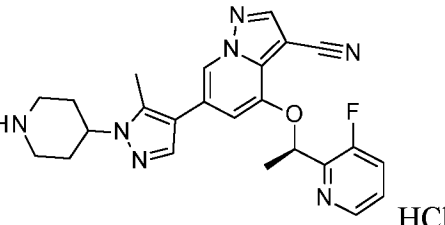
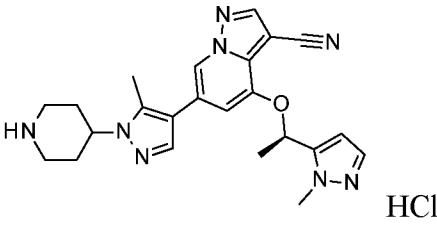
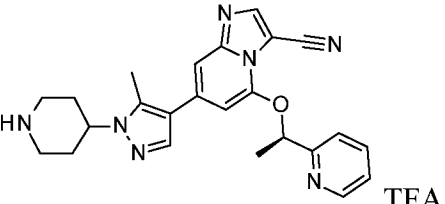
Таблица 54

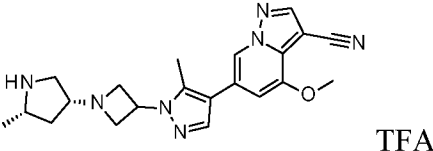
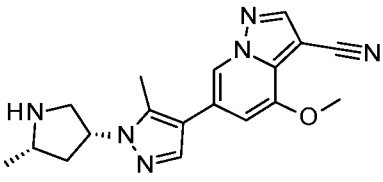
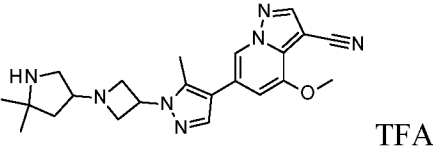
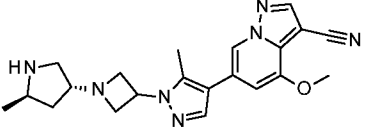
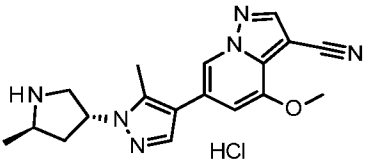
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
849	4-Метокси-6-(5-метил-1-[1-((3R)-пирролидин-3-ил)пиридин-3-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-	<p>TFA</p>	378,2

	а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		
850 ¹	6-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		310,2
851	4-Метокси-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		338,1
852 ²	4-Метокси-6-(5-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		377,3
853	6-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил]-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		338,2
854 ³	6-(1-((1R,3r,5S)-8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		363,2

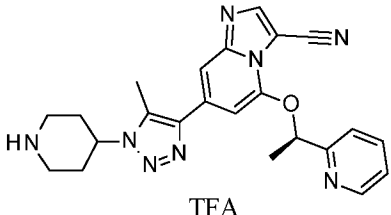
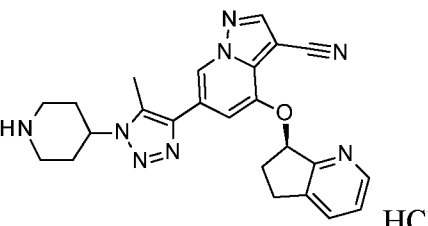
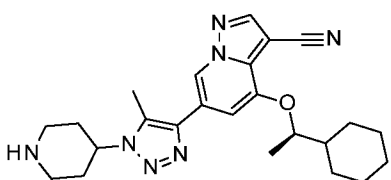
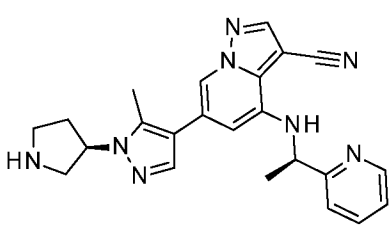
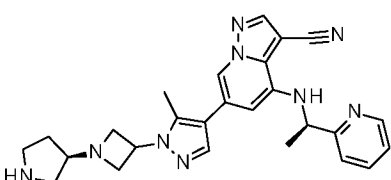
855 ⁴	6-(1-((1R,3s,5S)-8-Азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		363,15
856	4-Метокси-6-(5-метил-1-(1-((3S)-пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		406,1
857	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		428,3
858	6-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		400,2
859	4-Метокси-6-(5-метил-1-[1-((3R)-пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		406,1

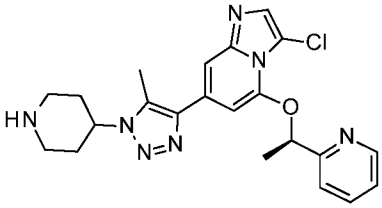
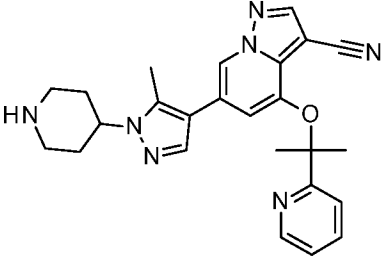
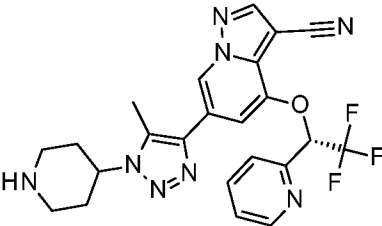
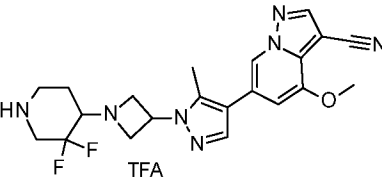
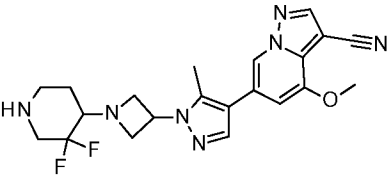
860	6-[1-[(4S)-Азепан-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	351,3
861 ⁵	6-[1-[(4R)-Азепан-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	351,2
862	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	428,2
863	6-(5-Метил-1-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил)-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	469,3
864	6-(5-Метил-1-[1-[(3R)-пирролидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил)-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	469,2

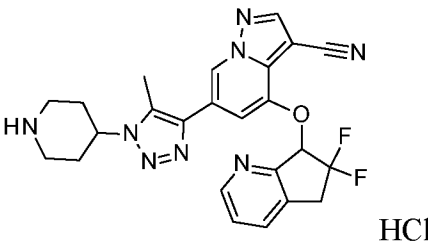
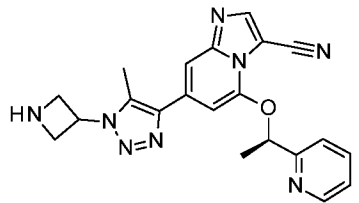
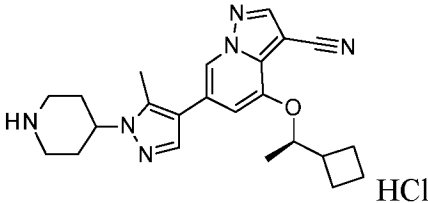
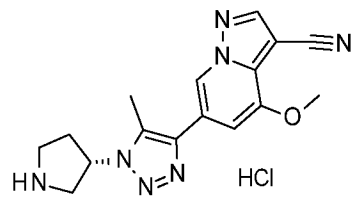
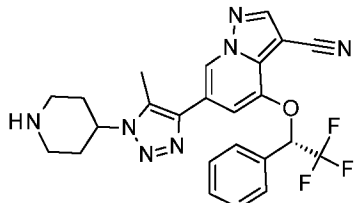
865	6-(1-(Азетидин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	309,3
866 ⁶	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	435,4
867	4-[(3-Фторпиридин-2-ил)метокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	432,2
868 ⁴	4-[(1R)-1-(3-Фторпиридин-2-ил)этокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	446,3
869	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(2-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	431,2
870	7-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	428,3

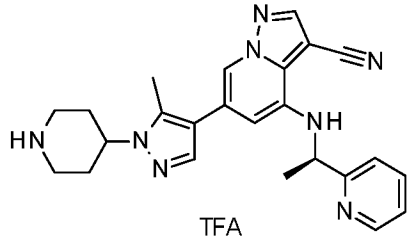
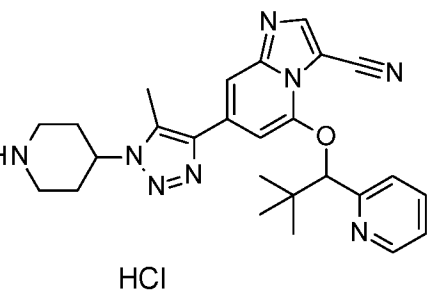
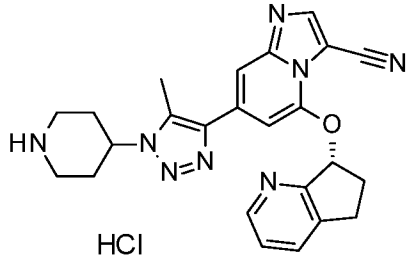
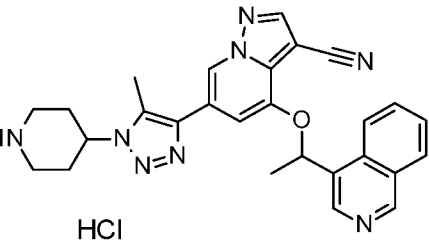
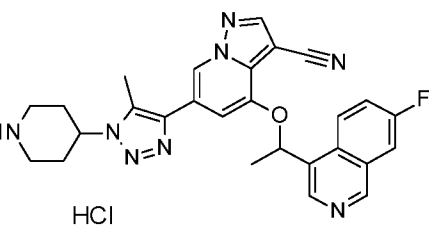
	а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		
871	4-Метокси-6-(5-метил-1-[1-[(3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		392,1
872	4-Метокси-6-(5-метил-1-((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		337,2
873	4-Метокси-6-[1-[1-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		406,1
874	4-Метокси-6-(5-метил-1-[1-[(3R,5R)-5-метилпирролидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		392,2
875	4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3R,5R)-5-метилпирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-		337,10

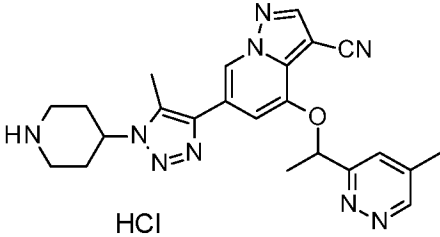
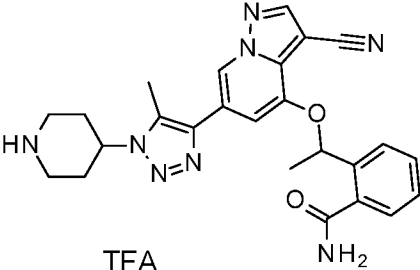
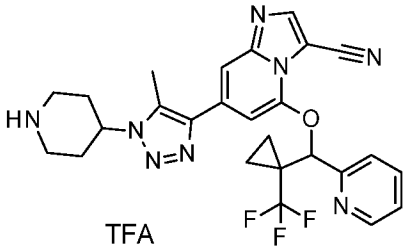
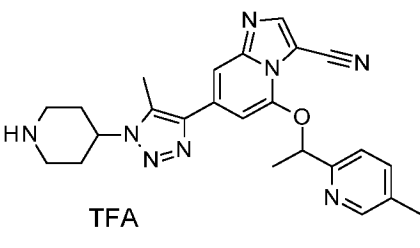
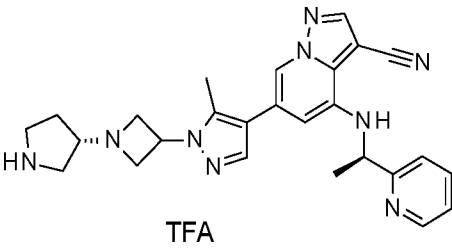
	а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		
876	4-[(1R)-1-Циклопропилэтокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		392,1
877	4-[(1R)-1-Циклопропилэтокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		391,3
878 ⁷	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-фенилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		428,1
879	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		419,4
880	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		419,2

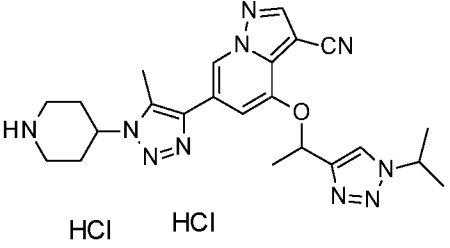
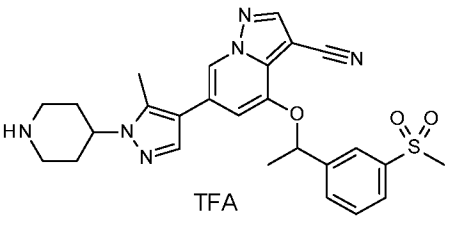
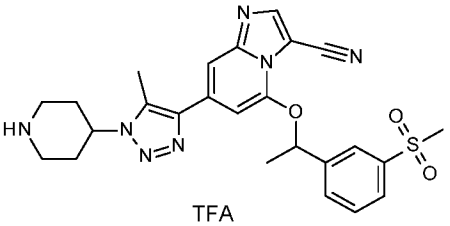
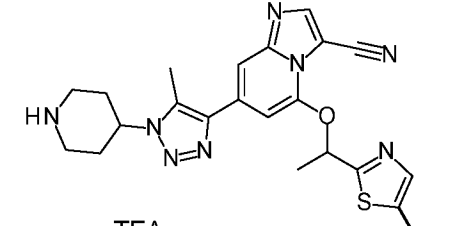
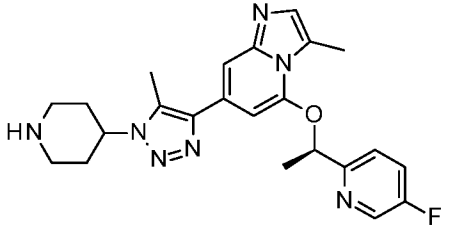
881	7-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	429,2
882	4-[[[(7R)-6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]окси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	441,3
883	4-[(1R)-1-Циклогексилэтокси]-6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		434,4
884	6-[5-Метил-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-4-[[[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		413,2
885	6-(5-Метил-1-(1-((3R)-пирролидин-3-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-4-(((R)-1-(пиридин-2-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		468,4

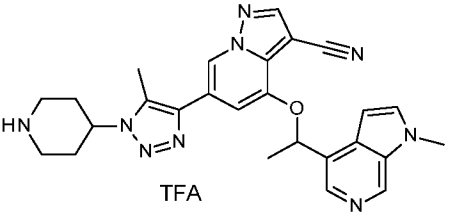
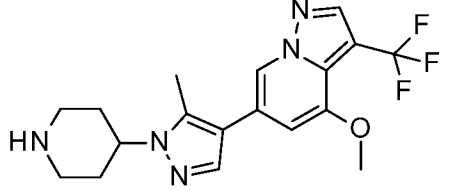
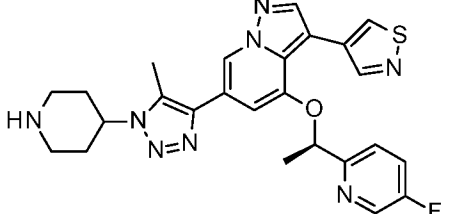
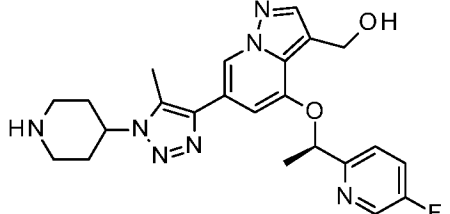
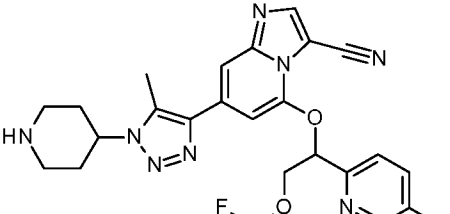
886	2-[(1R)-1-([3-Хлор-7-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]301иридин-5-ил]окси)этил]пиридин TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	438,2
887 ⁸	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[[2-(301иридин-2-ил)пропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	442,3
888	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(301иридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		483,4
889 ⁹	6-(1-[1-[3,3-Дифторпиперидин-4-ил]азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA, изомер 1	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	428,0
890 ⁹	6-(1-[1-[3,3-Дифторпиперидин-4-ил]азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		428,1

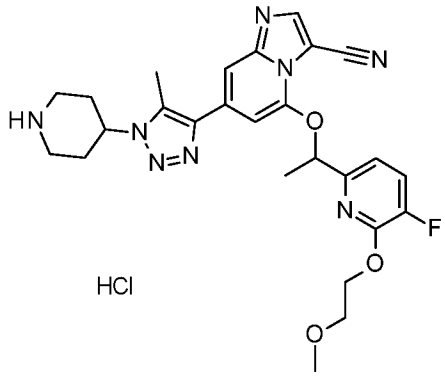
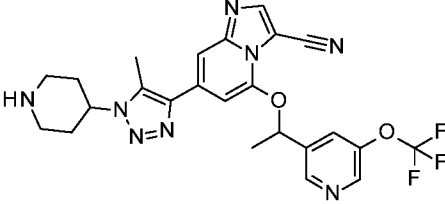
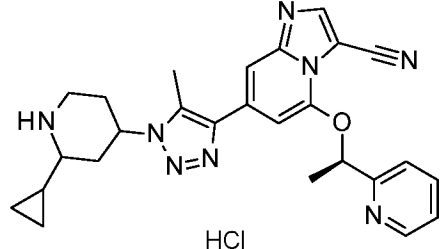
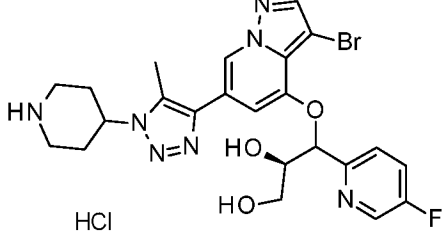
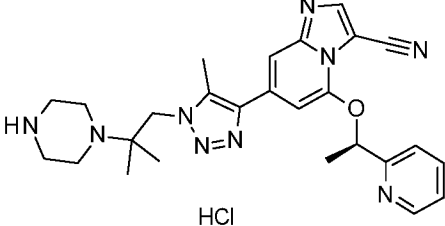
891	4-((6,6-Дифтор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ил)окси)-6-(5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		477,2
892	7-[1-(Азетидин-3-ил)-5-метил-1,2,3-триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		401,2
893	4-[(1R)-1-Циклобутилэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		405,3
894 ¹⁰	4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,2,3-триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		323,95
895	4-((1S)-2,2,2-Трифтор-1-фенилэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA		482,4

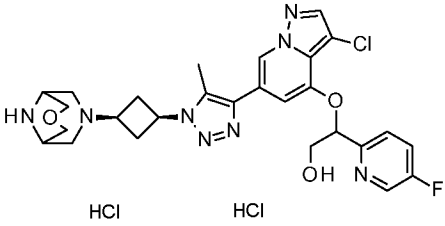
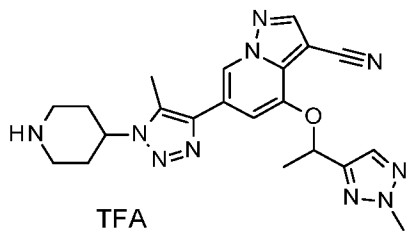
896	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-[[[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		427,2
897	5-[2,2-Диметил-1-(2-пиридил)пропокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl, изомер 1		471,1
898	5-[[[(7R)-6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]окси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		441,3
899	4-[1-(4-Изохинолил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		479,2
900	4-[1-(7-Фтор-4-изохинолил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		497,2

901	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		444,2
902	2-[1-[3-Циано-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензамид TFA		471,2
903	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[2-пиридил-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		523,2
904	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		443,1
905	6-[5-Метил-1-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-4-[[1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		468,1

906	4-[1-(1-Изопропилтриазол-4-ил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил Di-HCl	 <p>HCl HCl</p>	461,2
907	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA	 <p>TFA</p>	505,2
908	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA	 <p>TFA</p>	506,2
909	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA	 <p>TFA</p>	449,3
910	5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]-3-метил-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин TFA	 <p>TFA</p>	436,2

911	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил · TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	482,2
912	4-Метокси-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин TFA	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	379,9
913	4-[4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиперидил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]изотиазол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	505,3
914	[4-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиперидил)этокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]метанол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	434,90 [M+H-H ₂ O] ⁺
915	5-[1-(5-Фтор-2-пиперидил)-2-(трифторметокси)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	531,2

916	5-[1-[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиперидин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	521,2
917	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	513,2
918	7-[1-[(2SR,4RS)-2-Циклопропил-4-пиперидил]-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	469,2
919	(2R)-3-[3-Бром-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-3-(5-фтор-2-пиридил)пропан-1,2-диол HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	(79Br/81Br) 545,7/547,7
920	7-[5-Метил-1-(2-метил-2-пиперазин-1-ил-пропил)триазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	486,3

	1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		
921 ¹¹	2-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-Окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)циклобутил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)окси)-2-(5-фторпиридин-2-ил)этан-1-по, 2 HCl, изомер 2		569,2
922 ¹²	6-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-(2-метилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		433,2

¹ Неочищенный продукт перекристаллизовали из EtOAc : PE (40 : 40 мл).

² Очистка обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом 20–30% ACN в H₂O (0,1% HCl).

³ Неочищенный продукт перекристаллизовали из EtOAc.

⁴ Смесь фильтруют и осадок на фильтре промывают EtOAc.

⁵ Неочищенный продукт растирают с DCM.

⁶ Неочищенный продукт концентрируют и перекристаллизовывают из EtOAc : МТВЕ.

⁷ Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (10,0 мл) при комнатной температуре, смесь экстрагируют CHCl₃ и iPrOH (3 : 1, 3 x 30 мл).

⁸ Неочищенный продукт растирают в МТВЕ : EtOAc (5 : 1) и собирают фильтрованием.

⁹ Реакционную смесь промывают Et₂O.

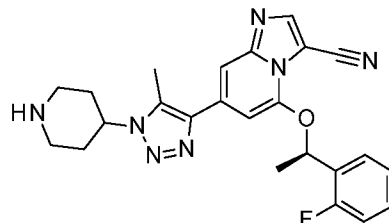
¹⁰ Неочищенный продукт перекристаллизовали из MeOH/EtOAc.

¹¹ Реакционную смесь разбавляют МТВЕ и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹² Обращенно-фазовая хроматография, элюирование с градиентом 0–100% ACN в H₂O.

Способ 923 получения

5-[(1R)-1-(2-Фторфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил

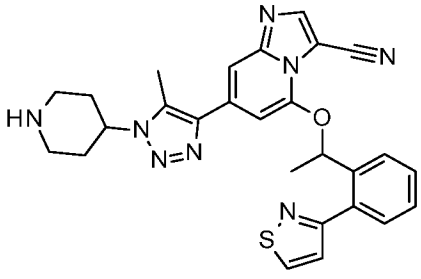
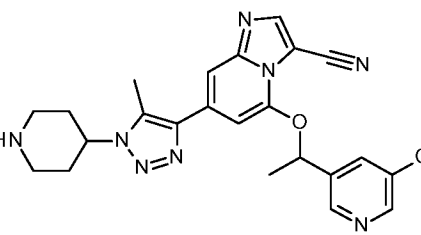
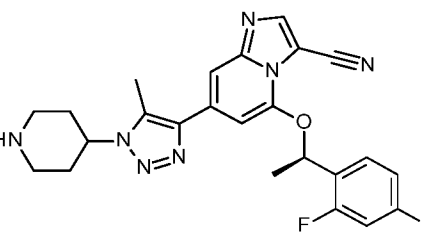
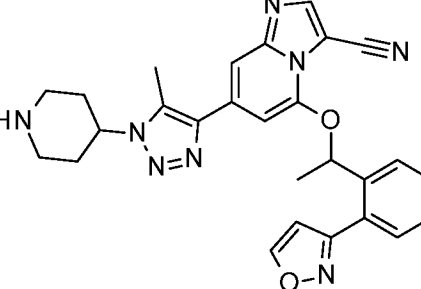
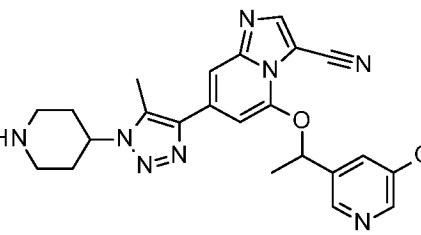


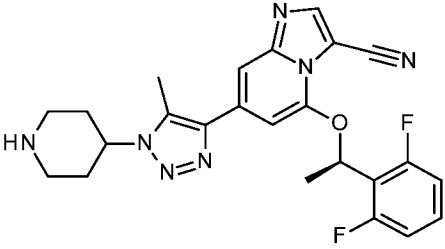
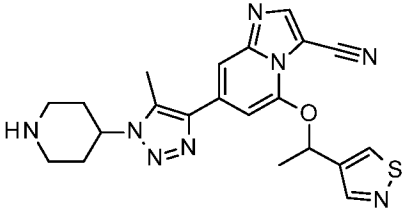
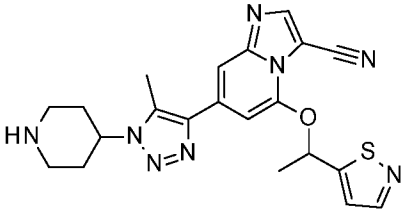
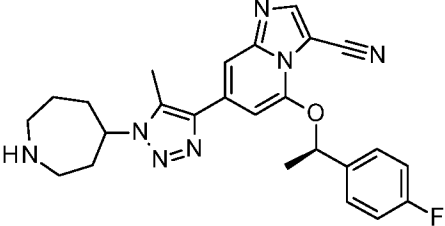
К раствору трет-бутил 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-фторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,20 ммоль) в DCM (5,0 мл) по каплям добавляют 2,6-лютидин (216 мг, 2,0 ммоль, 10,00) и TMSOTf (224 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде желтой жидкости. ИЭР/МС m/z 446,1 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 5-[(1R)-1-(2-фторфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рКа амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, дивалентные трифлатные формы соли для каждого примера не определяли. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Таблица 55

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
924	5-[1-(3-Этилтриазол-4-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		447,2

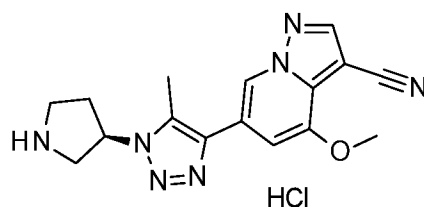
925	5-[1-(2-Изотиазол-3-илфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		511,2
926 ¹	5-[1-(5-Хлор-3-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		463,1
927	5-[(1R)-1-(2,4-Дифторфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		464,1
928	5-[1-(2-Изоксазол-3-илфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		495,2
929	5-[1-(5-Метокси-3-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		459,2

930	5-[(1R)-1-(2,6-Дифторфенил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		464,3
931	5-(1-Изотиазол-4-илэтокси)-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		435,1
932	5-(1-Изотиазол-5-илэтокси)-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		435,2
933	7-[1-(Азепан-4-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(4-фторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		461,2

¹ В качестве растворителя использовали ТЕА в DCM. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (5 мл).

Способ 934 получения

4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил · HCl

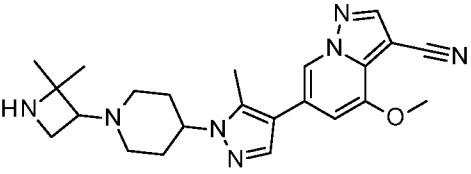
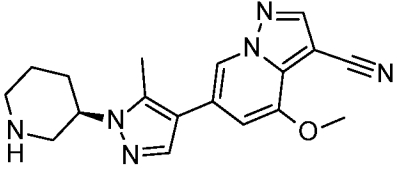
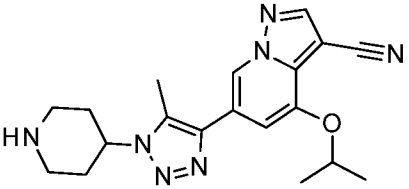
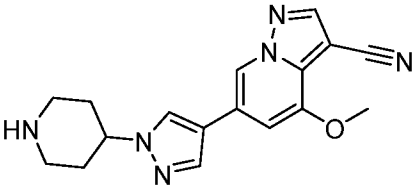
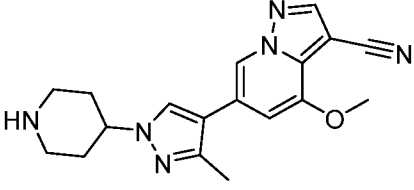


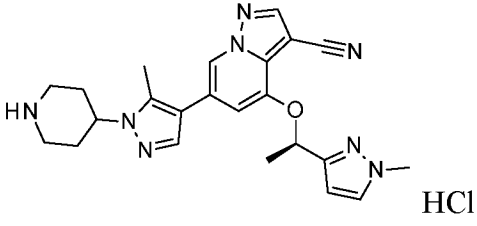
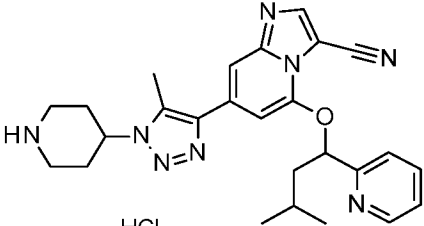
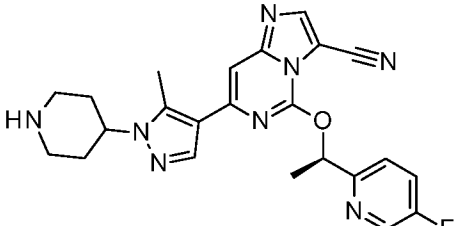
Перемешанную при комнатной температуре смесь *трет*-бутил (3R)-3-(4-(3-циано-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (480 мг, 1,13 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывают 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре с получением выпавшего в осадок белого твердого вещества. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрованием и промывают EtOAc (3 x 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (350 мг, 84,1%). ИЭР/МС m/z 324,1 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-метокси-6-[5-метил-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·HCl, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Остаток можно также концентрировать при пониженном давлении, и неочищенный продукт можно промывать DCM. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рКа амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

Таблица 56

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
935 ¹	6-(1-[1-[2,2-Диметилазетидин-3-ил]пиперидин-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил)-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		420,30

936 ²	6-(1-[1-[2,2- Диметилазетидин-3- ил]пиперидин-4-ил]-5- метилпиразол-4-ил)-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил, изомер 2		420,35
937 ¹	4-Метокси-6-[5-метил- 1-[(3R)-пиперидин-3- ил]пиразол-4- ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил·FA	 FA	337,2
938 ³	4-Изопропокси-6-(5- метил-1-(пиперидин-4- ил)-1H-1,2,3-триазол-4- ил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил·HCl	 HCl	366,2
939	4-Метокси-6-[1- (пиперидин-4- ил)пиразол-4- ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил·HCl	 HCl	323,1
940	4-Метокси-6-[3-метил- 1-(пиперидин-4- ил)пиразол-4- ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил·HCl	 HCl	337,2

941	6-[5-Метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[(1R)-1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl		431,2
942 ⁴	7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[3-метил-1-(2-пиридил)бутокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		471,2
943 ⁵	5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-карбонитрил		447,2

¹ Обращенно-фазовая комби-флеш-хроматография со следующими условиями: Колонка Xbridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 5–25% ACN в H₂O (10 ммоль/л, NH₄HCO₃).

² Препаративная ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка Xbridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 2–14% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃).

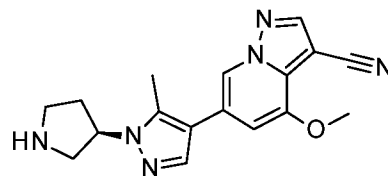
³ Обращенно-фазовая комби-флеш-хроматография со следующими условиями: колонка C18, 20–30% ACN в H₂O (0,1% HCl).

⁴ Остаток растирают в МТВЕ, фильтруют и сушат осадок на фильтре.

⁵ Остаток переносят в 3 : 1 CHCl₃ : IPA, промывают раствором NaHCO₃, H₂O и соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Способ 944 получения

4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

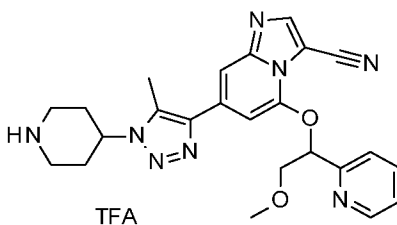
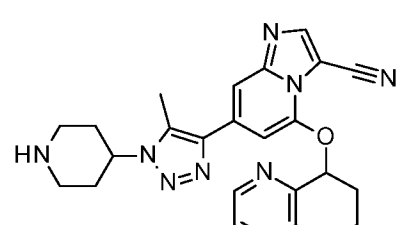


Раствор *tert*-бутил (3R)-3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (950,00 мг, 2,25 ммоль) в TFA (5 мл) и DCM (5 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают непосредственно обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, силикагелевая C18; элюирование градиентом от 25% до 30% ACN в H₂O (0,1% TFA). Очищенный остаток концентрируют в вакууме, величину pH доводят до 10 насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (490 мг, 67,6%). Продукт (50 мг) повторно очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, силикагелевая C18; элюирование градиентом от 60% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃). Раствор концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (36,2 мг, 72,4%). ИЭР/МС *m/z* 323,05 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-метокси-6-[5-метил-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, корректируя времена реакции для определения окончания реакции. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от pK_a амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

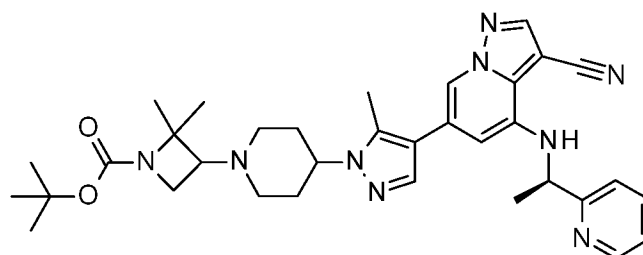
Таблица 57

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
945	4-Метокси-6-[5-метил-1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-		323,2

	а]пиридин-3-карбонитрил		
946	5-[2-Метокси-1-(2-пиридил)этокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA, изомер 1		458,9
947	5-(3,4-Дигидро-2Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-илокси)-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		457,2

Способ 948 получения

трет-Бутил 3-[4-[4-[3-циано-4-[[1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат

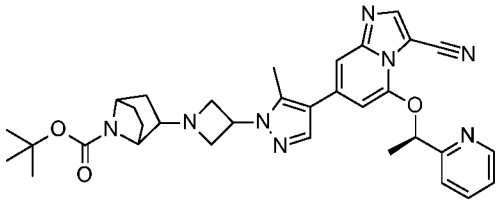
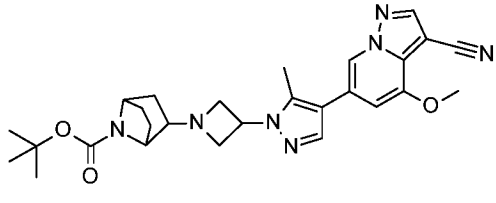


К 6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразоло-4-ил]-4-[[1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилу TFA (250 мг, 0,59 ммоль) и *трет*-бутил 2,2-диметил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (234 мг, 1,17 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляют AcOH (71 мг, 1,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 50 °С, затем добавляют NaBH₃CN (111 мг, 1,76 ммоль) и перемешивают в течение ночи при 50 °С. Полученную суспензию фильтруют, осадок на фильтре промывают EtOAc (3 x 100 мл), органические фазы

объединяют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ РЕ : EtOAc (1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (90 мг, 26 %). ИЭР/МС m/z 610,3 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для *трет*-бутил 3-[4-[4-[3-циано-4-[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-1-пиперидин]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилата, корректируя времена реакции для определения окончания реакции.

Таблица 58

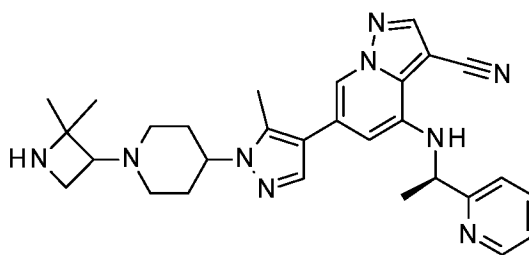
Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$
949 ¹	<i>трет</i> -Бутил 2-[3-[4-[3-циано-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-азетидин-1-ил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат		595,1
950 ²	<i>трет</i> -Бутил 2-[3-[4-(3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]-азетидин-1-ил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат		504,2

¹ Очистка препаративной ТСХ, РЕ/EtOAc (1 : 1)

² Очистка колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование РЕ : EtOAc (1 : 1).

Способ 951 получения

6-[1-[1-(2,2-Диметилазетидин-3-ил)-4-пиперидил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-[[1-(1-(2-пиридил)этил)амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA

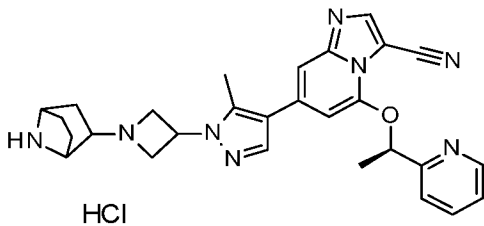
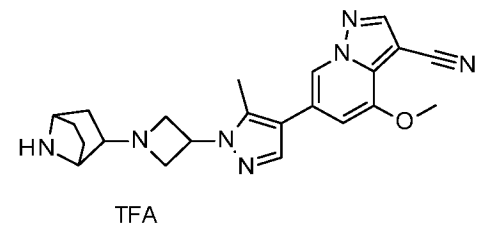


TFA

К *трет*-бутил 3-[4-[4-(3-циано-4-[[*(1R)*]-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилату (90 мг, 0,15 ммоль) в DCM (3,0 мл) добавляют TFA (1,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (110 мг). ИЭР/МС *m/z* 510,3 [M+H]⁺.

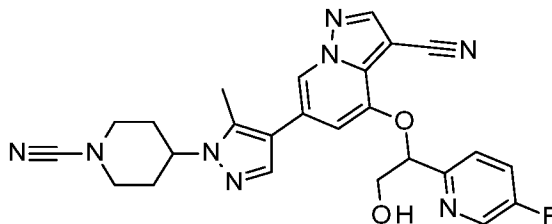
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-[1-[1-(2,2-диметилазетидин-3-ил)-4-пиперидил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-[[*(1R)*]-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила TFA, корректируя времена реакции для определения окончания реакции. Вместо TFA можно использовать HCl в 1,4-диоксане. Для тех соединений, у которых выделяли аминную соль, образование моно-, ди- или тривалентной соли зависит от рKa амина и кислоты, используемой для образования соли. Точные моно-, ди- или тривалентные формы соли для каждого примера не определяли.

Таблица 59

Способ получения №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
952	7-[1-[1-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-5-[[<i>(1R)</i>]-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил HCl		495,1
953	6-[1-[1-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил TFA		404,2

Способ 954 получения

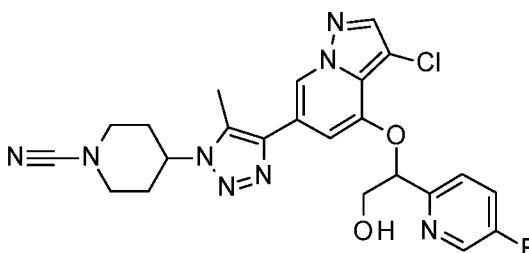
6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (2,3 г, HCl соль), DIEA (6,44 г, 49,84 ммоль) и BrCN (0,63 г, 5,98 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасят добавлением H₂O (400 мл), затем экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (200 мл) и сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (1,46 г, 60,2%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 487,3 [M+H]⁺.

Способ 955 получения

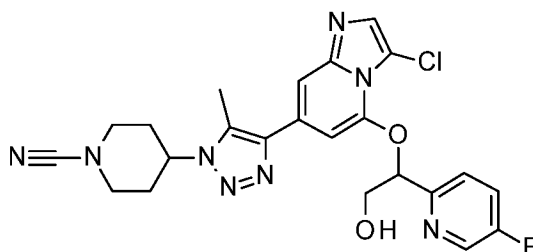
4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



К перемешанному раствору 2-[3-хлор-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанола·HCl (165 мг, неочищенный продукт) и DIEA (452 мг, 3,50 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют BrCN (44 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ (PE / EtOAc 1 : 5) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (110 мг, 63,31%). ИЭР/МС *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

Способ 956 получения

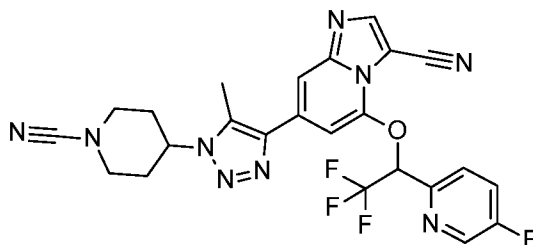
4-[4-[3-Хлор-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



Смесь 2-[3-хлор-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил]окси-2-(5-фтор-2-пиридил)этанола HCl (300 мг, 0,64 ммоль), DIEA (0,82 г, 6,36 ммоль) и BrCN (74 мг, 0,70 ммоль) в DCM (12,00 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 50% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃); УФ 254 нм; с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (120 мг, 37,99%). ИЭР/МС *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

Способ 957 получения

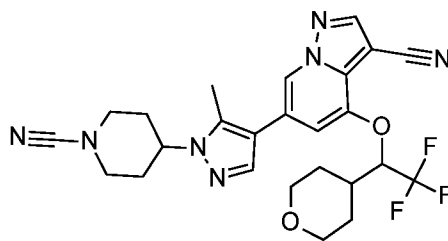
7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



К 7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрилу HCl (300,00 мг, 0,60 ммоль) в DCM (5,00 мл) по частям добавляют DIEA (0,774 г, 5,99 ммоль) и BrCN (76,19 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза; элюируя градиентом от 50% до 60% ACN в воде (0,1% NH₄HCO₃); УФ 254 нм; с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (200 мг, 63,49%). ИЭР/МС *m/z* 526,2 [M+H]⁺.

Способ 958 получения

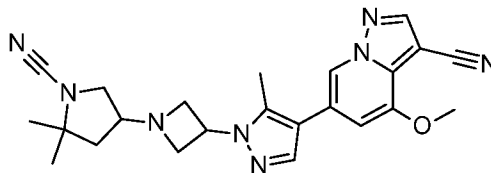
4-(4-[3-Циано-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил



Перемешанный раствор 6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·HCl (250,00 мг, неочищенный продукт) и DIEA (661,41 мг, 5,12 ммоль) в DCM (5,00 мл) обрабатывают по частям BrCN (65,05 мг, 0,61 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Раствор разбавляют DCM (80 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 20 мл) и соевым раствором (15 мл) и H₂O фазу гасят раствором гипохлорита натрия (100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя градиентом от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, 38,05%). ИЭР/МС *m/z* 514,3 [M+H]⁺.

Способ 959 получения

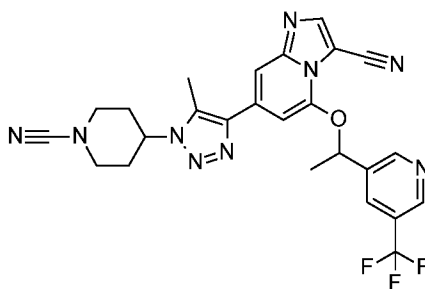
4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)320иридин320-1-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил



Перемешанный раствор 6-[1-[1-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)320иридин320-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (250,0 мг, 0,62 ммоль) в DCM (5,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ обрабатывают DIEA (796,8 мг, 6,17 ммоль) и BrCN (58,8 мг, 0,56 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 40% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, 37,4%). ИЭР/МС *m/z* 431,2 [M+H]⁺.

Способ 960 получения

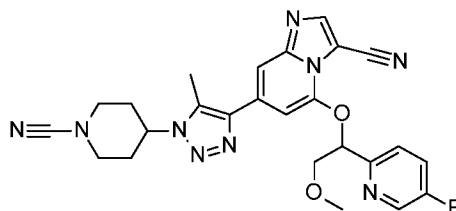
7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (140,00 мг, 0,28 ммоль) в DCM (15,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ обрабатывали DIEA (364,43 мг, 2,82 ммоль) и BrCN (35,84 мг, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя градиентом от 0 до 100% ACN в H₂O (0,1% FA), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР+Н, *m/z* 522,2 [M+H]⁺.

Способ 961 получения

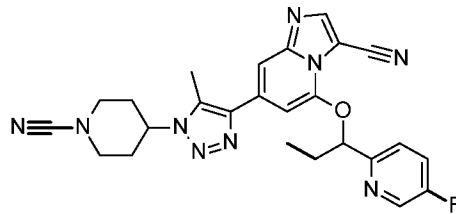
7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA (150,00 мг), DIEA (542,45 мг, 4,20 ммоль) и BrCN (48,90 мг, 0,462 ммоль) в DCM (6,00 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией, элюируя от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 69,68%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС *m/z* 502,2 [M+H]⁺.

Способ 962 получения

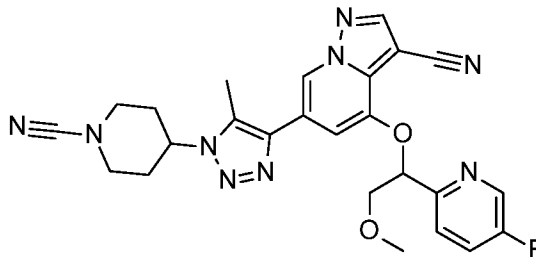
7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]-7-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила·HCl (200 мг), DIEA (561 мг, 4,34 ммоль) и BrCN (55 мг, 0,52 ммоль) в DCM (6,00 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией, элюируя от 45% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 71,14%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 486,4 [M+H]⁺.

Способ 963 получения

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил



Смесь 4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила HCl, DIEA (406,84 мг, 3,15 ммоль) и BrCN (36,68 мг, 0,35 ммоль) в DCM (4,00 мл) перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении и затем очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией, элюируя от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 88,63%) в виде почти белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 502,2 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакции.

Способ получени я №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
964	4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил		376,0
965 ¹	6-(1-(1-Цианопиперидин-4-ил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-((6,6-дифтор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		502,3
966	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		552,2
967 ²	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		488,1
968 ⁵	4-(4-Бром-5-метилтриазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br 270,0/272, 0

¹ Очистка препаративной ТСХ (РЕ : EtOAc 2 : 1).

² Очистка на колонке Xbridge C18, 50*250 мм, 10 мкм; элюирование от 10% до 40% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), В; скорость потока: 25 мл/мин; 254/220 нм.

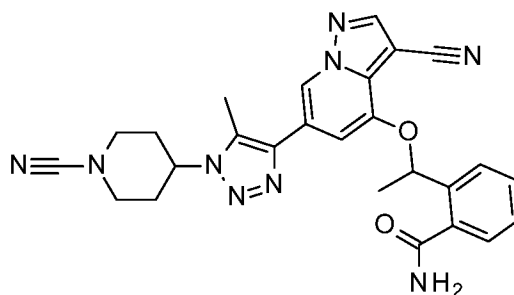
³ Очистка препаративной ТСХ (РЕ : EtOAc 1 : 2).

⁴ Очистка препаративной ТСХ (РЕ : EtOAc 1 : 1).

⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, элюирование от 38% до 48% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

Пример 1

2-[1-[3-Циано-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензамид



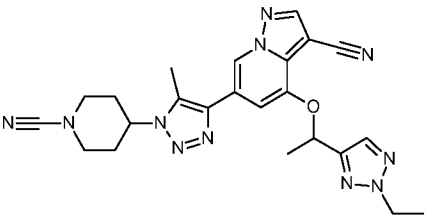
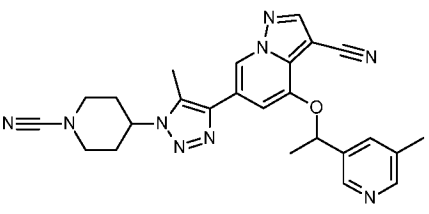
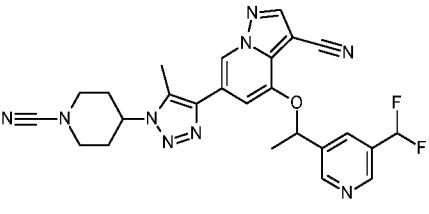
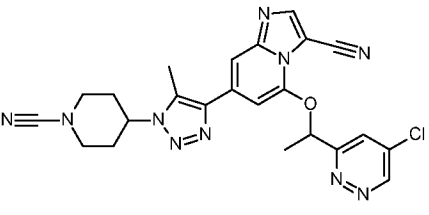
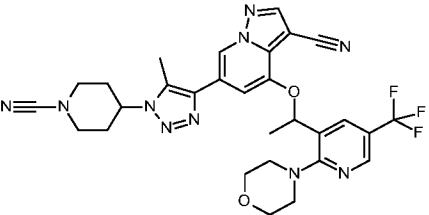
К 2-[1-[3-циано-6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензамиду (63 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (52 мг, 0,40 ммоль) в DCM (0,9 мл) добавляют раствор ВгСN (14 мг, 0,13 ммоль) в DCM (0,1 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (33 мг) ЖХМС m/z : [M+H]: 496,2; Rt = 0,84 минуты

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 2-[1-[3-циано-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензамида, с использованием соответствующих реагентов и оптимизируя времена реакции для достижения полноты завершения реакции.

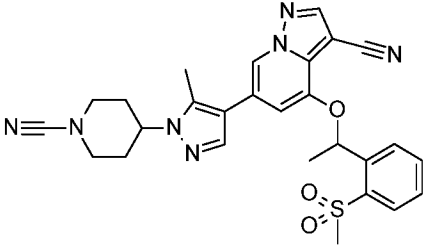
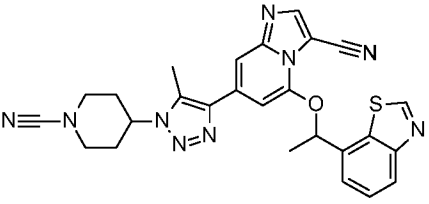
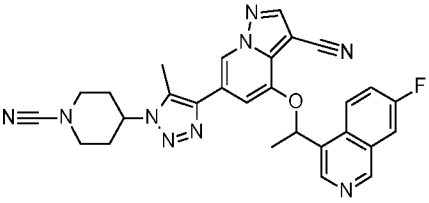
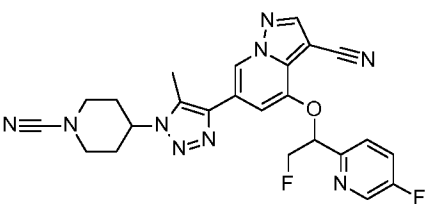
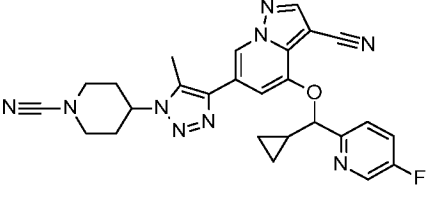
Таблица 61

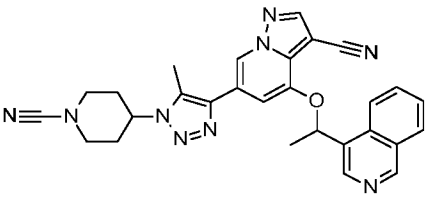
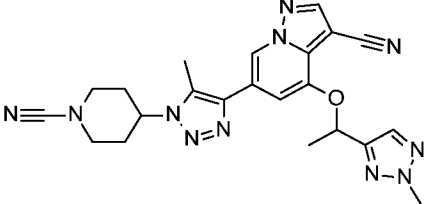
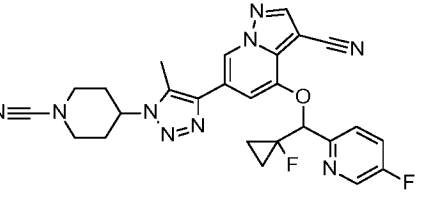
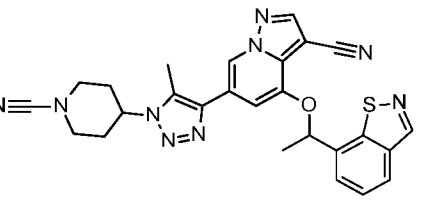
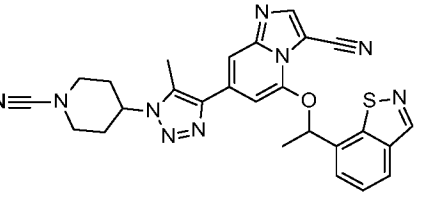
Пример №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z [M+H] ⁺
2 ¹	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метилпиразин-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		469,2
3 ²	4-[1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этокси]-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-		489,10

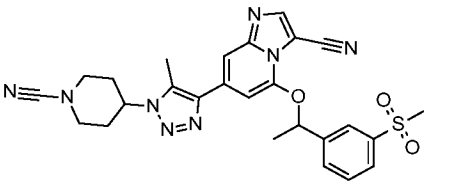
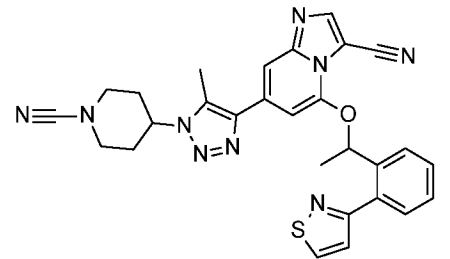
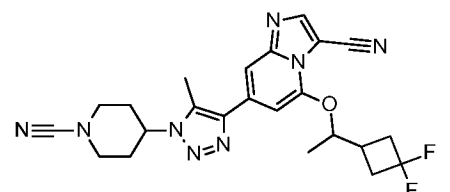
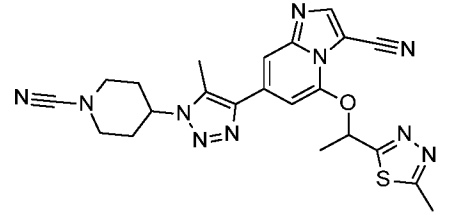
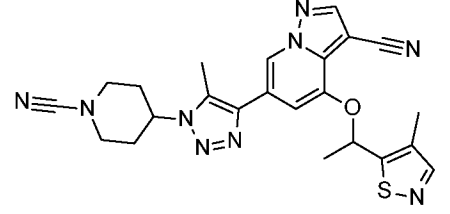
	ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-3-карбонитрил		
4 ³	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5-[1- (5-метилпиридазин-3- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-3-карбонитрил		469,20
5 ⁴	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5-[1- (5-метил-3- пиридил)этокси]имидазо [1,2-а]пиридин-3- карбонитрил		468,20
6 ⁴	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5-[1- [5-(дифторметил)-3- пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3- карбонитрил		504,2
7 ²	6-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-4-[1- (1-метилпирроло[2,3- с]пиридин-4- ил)этокси]пиразоло[1,5- а]пиридин-3-карбонитрил		507,2
8 ⁵	2-[1-[3-Циано-6-[1-(1- циано-4-пиперидил)-5- метилтриазол-4- ил]пиразоло[1,5- а]пиридин-4-		524,2

	ил]оксиэтил]-N,N-диметилбензамид		
9 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(2-этилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		472,2
10 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		468,2
11 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(дифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		504,2
12 ³	5-[1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		489,2
13 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[2-морфолино-5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло		607,20

	[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		
14 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		475,2
15 ⁴	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(1-изопропилтриазол-4-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		486,2
16 ⁶	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(6-метилпиразин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		469,1
17	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(6-метилпиразин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		469,20
18 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-гидрокси-1-(4-изохинолил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		520,2

19 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(2-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		530,1
20 ²	5-[1-(1,3-Бензотиазол-7-ил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		532,2
21 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(7-фтор-4-изохинолил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		522,2
22 ⁵	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		490,8
23 ⁷	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[циклопропил-(5-фтор-2-пиридил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		497,8

24 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(4-изохинолил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		504,20
25 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(2-метилтриазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		458,2
26 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[(1-фторциклопропил)-(5-фтор-2-пиридил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		515,8
27 ⁷	4-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		510,2
28 ⁷	5-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		510,1

29 ⁸	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		531,1
30 ⁸	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(2-изотиазол-3-илфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		534,2 [M-H] ⁺
31 ⁵	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		467,2
32 ⁵	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		475,1
33 ⁷	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(4-метилизотиазол-5-ил)этокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		474,2
34 ²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-		510,8

	метилтриазол-4-ил]-4-[1- [2-(1-гидрокси-1- метилэтил)фенил]этокси] пиразоло[1,5-а]пиридин- 3-карбонитрил		
35 ⁴	4-[4-[3-Хлор-4-[2-циано- 1-(5-фтор-2-пиридил)-2- метилпропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5- метилтриазол-1- ил]пиперидин-1- карбонитрил		535,7
36 ⁴	6-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-4-[1- [2-(2-метоксиэтиламино)- 5-(трифторметил)-3- пиридил]этокси]пиразоло [1,5-а]пиридин-3- карбонитрил		595,3
37 ⁴	6-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-4-[1- [2-(3-гидроксиазетидин- 1-ил)-5-(трифторметил)- 3- пиридил]этокси]пиразоло [1,5-а]пиридин-3- карбонитрил		593,3
38 ⁶	4-[4-[3-Бром-4-[(2R)-1-(5- фтор-2-пиридил)-2,3- дигидроксипропокси]пир азоло[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метилтриазол-1-		(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 570,6/ 572,6

	ил]пиперидин-1- карбонитрил		
--	--------------------------------	--	--

¹ Очистка: Препаративная ТСХ (РЕ / EtOAc 1 : 2)

² Обращенно-фазовая флеш-хроматография, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O.

³ Обращенно-фазовая флеш-хроматография, элюирование от 0% до 50% ACN в H₂O.

⁴ Обращенно-фазовая хроматография, колонка C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.

⁵ Обращенно-фазовая флеш-хроматография, элюирование ACN в H₂O.

⁶ Обращенно-фазовая хроматография на колонке C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O, затем система препаративной ВЭЖХ, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.

⁷ Обращенно-фазовая хроматография на колонке C18, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O.

⁸ Обращенно-фазовая хроматография на колонке C18, элюирование ACN в H₂O (0,1% FA).

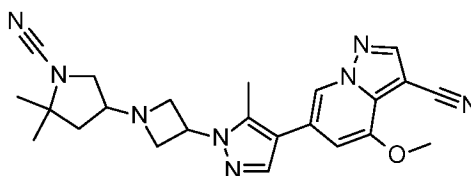
Пример 39

4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 40

4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил, изомер 2



4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил (100 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; элюируя 1 : 1 гексанами : DCM и 30% iPrOH, 254/210 нм; $t_{(R)}$, изомер 1, равно 6,15 минуты (33,1 мг, 32,9%), в виде белого твердого вещества с эи 100%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 9,07 минуты (35,5 мг, 35,2%), в виде белого твердого вещества с эи 100%. ИЭР/МС m/z 431,20 $[M+H]^+$.

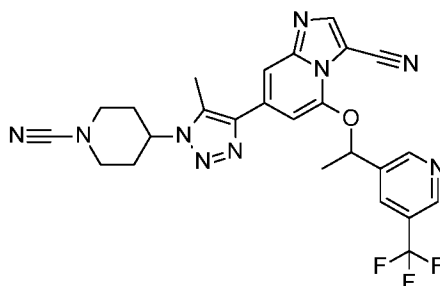
Пример 41

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 42

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



7-[5-Метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил·TFA (90,00 мг) разделяют хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% МТВЕ (0,1% диэтиламина) и EtOH, 254/210 нм; 20 мл/мин; $t_{(R)}$, изомер 1, равно 6 минут (35,3 мг, 38,83%) с эи 100%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 10,4 минуты (34,6 мг, 37,87%) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 522,20 $[M+H]^+$.

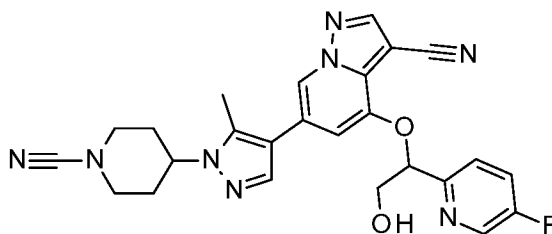
Пример 43

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 44

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% гексанами (10 mM NH₃ в MeOH) в *i*PrOH, 254/270 нм, $t_{(R)}$, изомер 1,

равно 11,90 минуты (319 мг, 35,4%) с эи 99%, ИЭР/МС m/z 487,2 $[M+H]^+$, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 16,12 минуты (320 мг, 35,4%) с эи 96,1%, ИЭР/МС m/z 487,2 $[M+H]^+$.

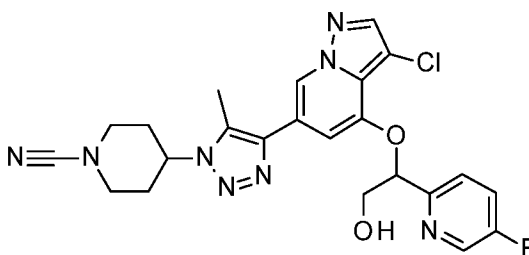
Пример 45

4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 46

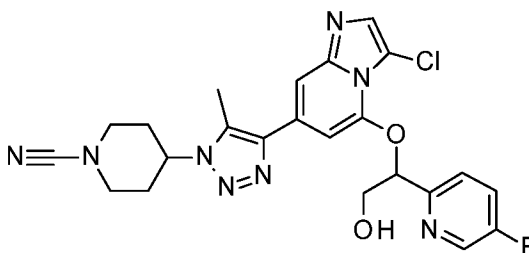
4-[4-[3-хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 2



4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; элюируя 20% 5 : 1 Hex : DCM (0,5% 2M NH₃ в MeOH) в EtOH, 210/244 нм; $t_{(R)}$, изомер 1, равно 6,81 минуты (32 мг, 29,1%) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 497,2 $[M+H]^+$, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 8,00 минут (31 мг, 28,2%) с эи 96,7%, ИЭР/МС m/z 497,2 $[M+H]^+$.

Пример 47

4-[4-[3-Хлор-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 2

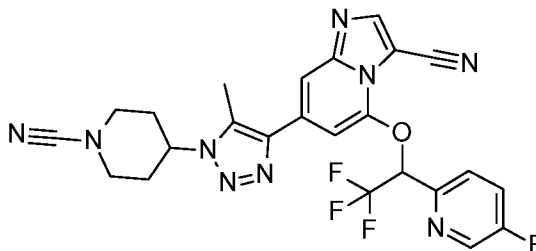


4-[4-[3-Хлор-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил разделяют со следующими условиями: Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; элюируя 30% EtOH : ACN (2 : 1) в гексанах (10 mM NH₃ в MeOH); 246/310 нм; $t_{(R)}$, изомер 1, равно 14,56 минуты (39,6 мг, 12,5%), в виде почти белого твердого вещества с эи 99,5%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 17,6

минуты (44,6 мг, 14,1%), в виде почти белого твердого вещества с эи 95,12%. ИЭР/МС m/z 497,2 $[M+H]^+$.

Пример 48

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1



7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил разделяют со следующими условиями: Колонка: NB Lux i-Cellulose-5, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 30% МТВЕ (10 мМ NH₃ в MeOH) в EtOH; 254/320 нм; $t_{(R)}$, изомер 1, равно 11,61 минуты (52,3 мг, 26,15%) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 526,2 $[M+H]^+$.

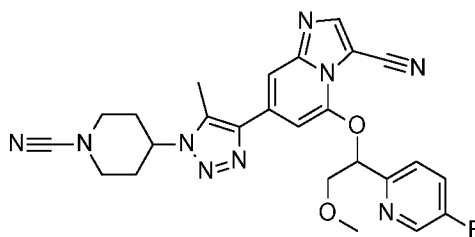
Пример 49

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 50

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил (110,00 мг) разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH) и EtOH, 254/320 нм, $t_{(R)}$, изомер 1, равно 8,65 минуты (36,6 мг) с эи 100%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 11,51 минуты (30,9 мг) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 502,35 $[M+H]^+$.

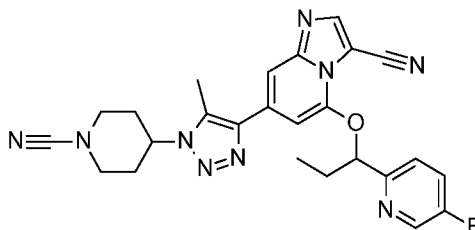
Пример 51

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 52

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



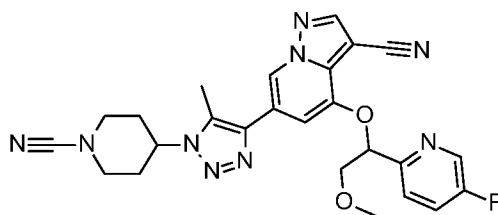
7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил (120 мг) разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: (R,R)-WHELK-01-Kromasil, 5*25 см, 5 мкм; элюирование 50% гексанов (10 мМ NH₃-MeOH) и EtOH, 254/220 нм, $t_{(R)}$, изомер 1, равно 7,27 минуты (52,9 мг) с эи 100%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 14,52 минуты (53,1 мг) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 486,20 [M+H]⁺.

Пример 53

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

Пример 54

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (160 мг) разделяют препаративной хиральной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH) и EtOH, 250/215 нм, $t_{(R)}$, изомер 1, равно 7,06 минуты (61,5 мг) с эи 100%, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 9,34 минуты (70,6 мг) с эи 100%, ИЭР/МС m/z 502,20 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-[3-(4-[3-циано-4-метоксипирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпирозол-1-ил)пиридин-1-ил]-2,2-

диметилпирролидин-1-карбонитрила, изомер 1 и изомер 2, и корректируя систему очистки в зависимости от ситуации.

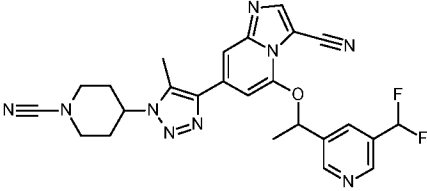
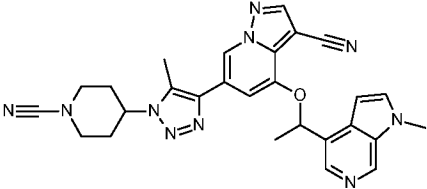
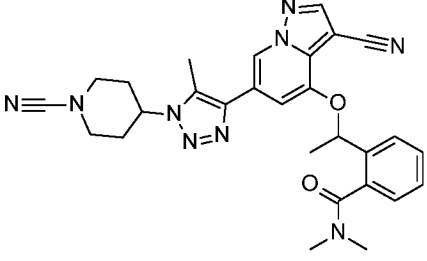
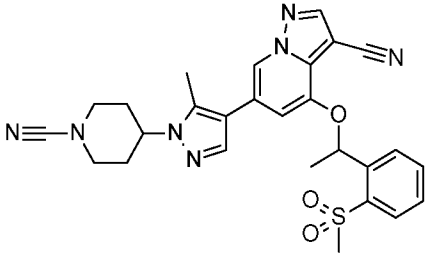
Таблица 62

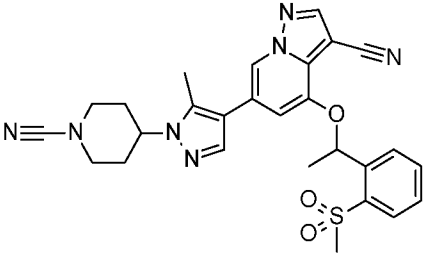
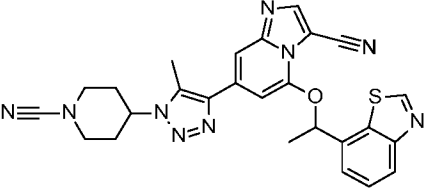
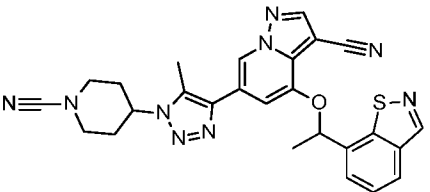
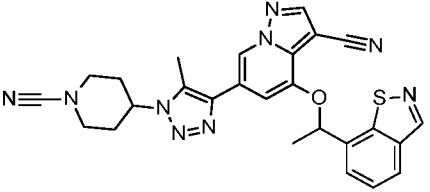
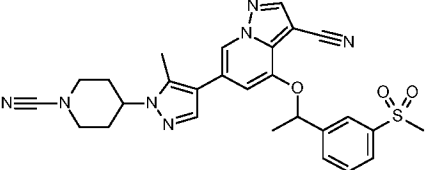
Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺	tR мин
55 ¹	4-(4-[3-Циано-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		513,9	6,36
56 ¹	4-(4-[3-Циано-4-[2,2,2-трифтор-1-(оксан-4-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 2		513,9	8,04
57 ²	4-(4-[3-Циано-4-[(6,6-дифтор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидинкарбонитрил, изомер 1		502,0	15,61
58 ²	4-(4-[3-Циано-4-[(6,6-дифтор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-		502,0	19,2

	метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидинкарбонитрил, изомер 2			
59 ³	4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил, изомер 1		376,0	6,3
60 ³	4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбонитрил, изомер 2		376,0	8,6
61 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		552,3	4,47
62 ⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		552,3	7,66

63 ⁵	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		488,2	6,99
64 ⁵	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		488,3	10,75
65 ⁶	2-[1-[3-Циано-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]бензамид, изомер 1		496,4	3,18 ⁵
66 ⁷	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		469,2	1,53
67 ⁷	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-		469,2	2,03

	а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2			
68 ⁸	4-[1-(5-Хлорпиридазин-3-ил)этокси]-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		489,1	1,66
69 ⁹	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метилпиридазин-3-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		469,2	1,56
70 ¹⁰	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		468,2	2,42
71 ¹⁰	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		468,3	3,03
72 ¹¹	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(дифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо		504,3	1,94

	[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1			
73 ¹¹	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(дифторметил)-3-пиридил]этоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		504,4	2,47
74 ¹²	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(1-метилпирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		507,4	1,42
75 ¹³	2-[1-[3-Циано-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил]оксиэтил]-N,N-диметил-бензамид, изомер 2		524,2	4,23
76 ¹⁴	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(2-метилсульфонилфенил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		530,2	2,22

77 ^{14, 15}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(2-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		530,2	2,85
78 ^{12, 16}	5-[1-(1,3-Бензотиазол-7-ил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		510,2	1,94
79 ^{17, 18}	4-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		510,9	1,87
80 ^{17, 18}	4-[1-(1,2-Бензотиазол-7-ил)этокси]-6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		510,8	2,85
81 ¹⁹	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]пиразоло[1,5-		531,0	1,57

	а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2			
82 ^{20, 21}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этоксифурфуро[2,3-б]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		467,2	0,75
83 ^{20, 21}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этоксифурфуро[2,3-б]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		467,2	0,84
84 ^{22, 23}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этоксифурфуро[2,3-б]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		475,2	2,65

¹ Колонка CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм, элюирование, гексаны :DCM (5 : 1) (0,1% DEA) в 50% EtOH, скорость потока 20 мл/мин, 220/254 нм.

² Колонка CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в MTBE : гексаны (1 : 1, добавка 0,1% DEA) за 22 мин, 210/250 нм.

³ Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм, 40% EtOH в гексанах (10 мМ NH₃-MeOH), 25 мл/мин, 250/210 нм.

⁴ Колонка CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 40% EtOH в MTBE (10 мМ NH₃-MeOH); 20 мл/мин; 250/215 нм.

- ⁵ Колонка CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/210.
- ⁶ Колонка: (S,S) Whelk-01, 21 x 250 мм; элюирование 65% CO₂ в MeOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; УФ на 225 нм.
- ⁷ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*150 мм; элюирование 65% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; УФ, 245 нм.
- ⁸ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*150 мм; элюирование 60% CO₂ в MeOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; УФ, 245 нм.
- ⁹ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*250 мм; элюирование 60% CO₂ в MeOH (0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; УФ на 225 нм.
- ¹⁰ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 20*150 мм; элюирование 70% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; УФ на 254 нм.
- ¹¹ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*250 мм; элюирование 70% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; УФ на 225 нм.
- ¹² Колонка: Chiralpak AD-H, 21*150 мм; элюирование 70% CO₂ в iPrOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; 310 нм.
- ¹³ Колонка CHIRALPAK AS-H, 21*150 мм, элюирование 85% CO₂ в EtOH (добавка 0,5% DMEA), скорость потока 70 мл/мин, 242 нм.
- ¹⁴ Колонка: Lux 5 мкм Cellulose-4, 2,12*250 мм, элюирование 60% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA).
- ¹⁵ Указанные величины t_(R) получены с использованием следующих аналитических условий: СФХ, Lux 5 мкм Cellulose-4, 4,6*100 мм, 40% EtOH (0,5% DMEA)/CO₂.
- ¹⁶ Указанные величины t_(R) получены с использованием следующих аналитических условий: СФХ, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 30% iPrOH (0,5% DMEA)/CO₂, 5 мл/мин, 225 нм.
- ¹⁷ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*150 мм; элюирование 60% CO₂ в MeOH; 225 нм.
- ¹⁸ Указанные величины t_(R) получены с использованием следующих аналитических условий: СФХ, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 40% MeOH/CO₂, 5 мл/мин, 225 нм.
- ¹⁹ Колонка CHIRALPAK AS-H, 21*150 мм, элюирование 75% CO₂ в MeOH, скорость потока 80 мл/мин, 225 нм.
- ²⁰ Колонка: CHIRALPAK AD-H, 21*250 мм; элюирование 75% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; УФ на 255 нм.

²¹ Указанные величины $t_{(R)}$ получены с использованием следующих аналитических условий: СФХ, Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм, 25% EtOH (0,5% DMEA)/CO₂, 5 мл/мин, 225 нм.

²² Колонка: Chiralcel-OD-H, 21*250 мм; элюирование 60% CO₂ в MeOH (0,5% DMEA); скорость потока: 80 мл/мин; УФ на 225 нм.

²³ Указанные величины $t_{(R)}$ получены с использованием следующих аналитических условий: Колонка: Chiralcel-OD-H, 4,6*150 мм; элюирование 40% MeOH (0,5% DMEA)/CO₂; скорость потока: 5 мл/мин; УФ на 225 нм.

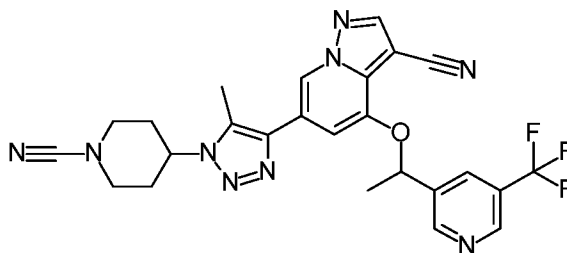
Пример 85

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 86

6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



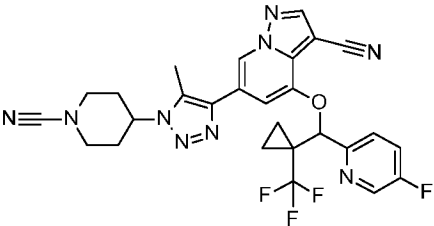
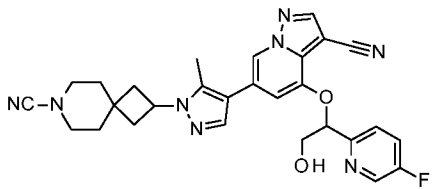
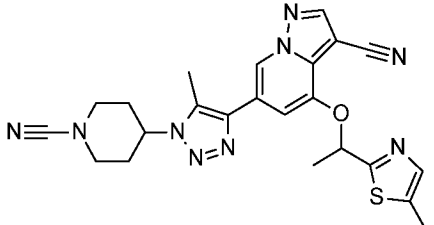
К 6-[5-метил-1-(4-пиперидил)триазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилу (200,00 мг, 0,40 ммоль) в DCM (5 мл) по частям добавляют DIEA (520,62 мг, 4,03 ммоль) и BrCN (51,20 мг, 0,48 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; подвижная фаза, элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (170 мг, 80,92%). ИЭР/МС m/z 522,1 [M+H]⁺.

С 6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрилом проводят препаративную хиральную ВЭЖХ: колонка CHIRAL ART Amylose-SA, 2 * 25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в гекс.: DCM (5 : 1) (0,5% 2 М NH₃-MeOH), с получением 6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, изомер 1, $t_{(R)}$ равно 16,5 минут (30,5 мг, 17,9%) с эи 99,7%,

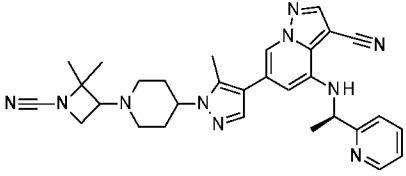
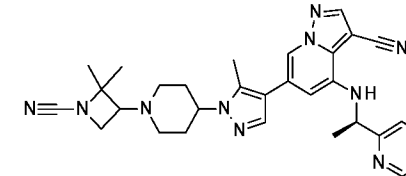
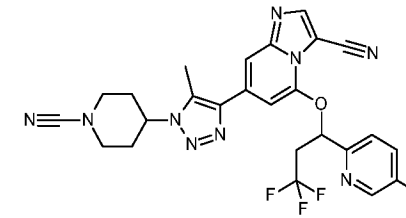
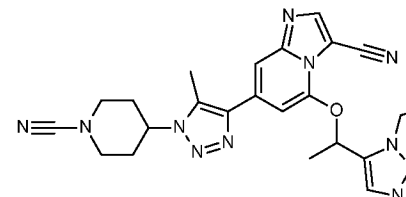
ИЭР/МС m/z 522,15 $[M+H]^+$, и 6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси] пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, изомер 2, $t_{(R)}$, изомер 2, равно 22,5 мин (42,1 мг, 24,8%) с эи 98,0%, ИЭР/МС m/z 522,10 $[M+H]^+$.

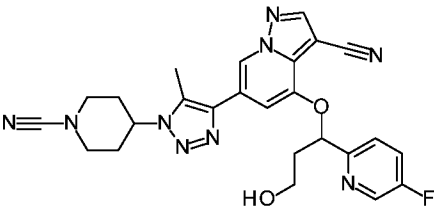
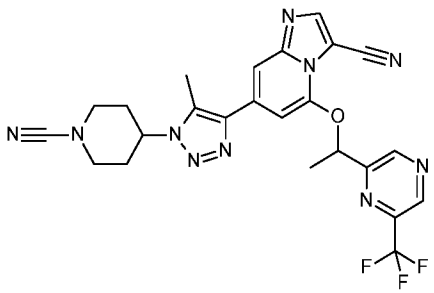
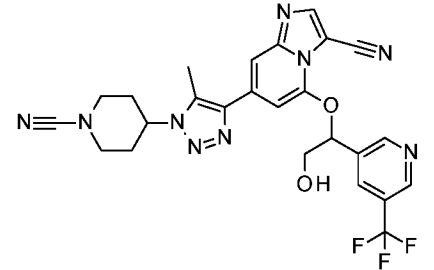
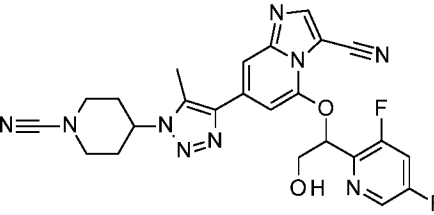
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 6-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила, изомер 1 и изомер 2, корректируя систему очистки в зависимости от ситуации. Приведенные в таблице 57 значения времени удержания даны для разделенных энантиомеров.

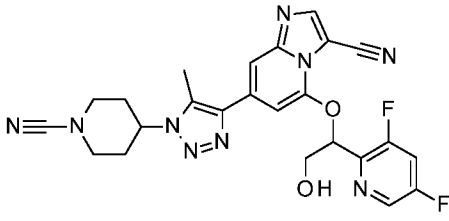
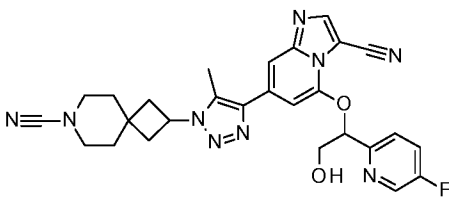
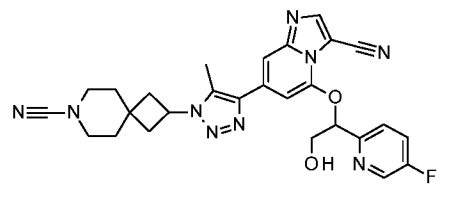
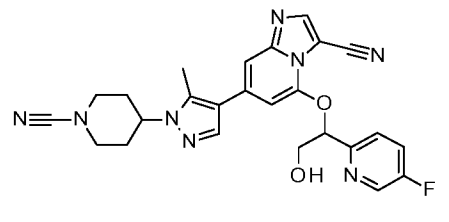
Таблица 63

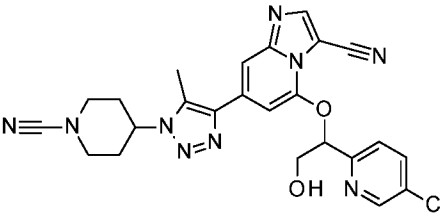
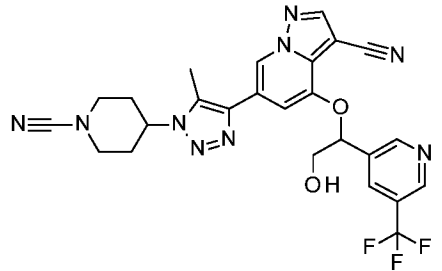
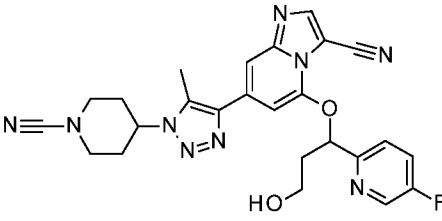
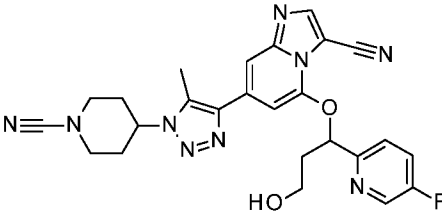
Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$	$t_{(R)}$ мин
87 ^{1,2}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[(5-фтор-2-пиридил)-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси] пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		566,4	12,8
88 ^{3,4}	6-[1-(7-Циано-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		527,2	4,6
89 ^{5,6}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]пиразоло		474,2	14,6

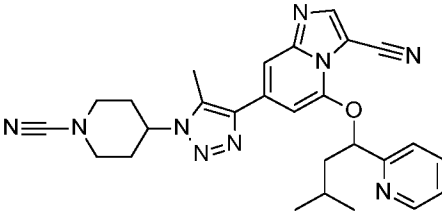
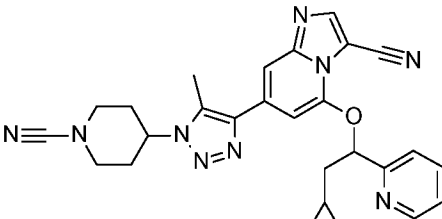
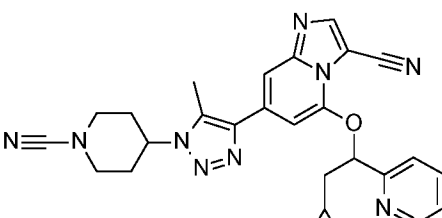
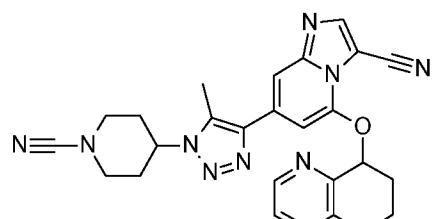
	[1,5-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 1			
90 ^{5, 6}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этоксипиразол[1,5-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 2		474,2	17,6
91 ^{7,8}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтоксипиразол[1,5-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 1		488,2	5,1
92 ^{7,8}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтоксипиразол[1,5-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 2		488,2	8,9
93 ^{9, 10}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(1-изопропилтриазол-4-ил)этоксипиразол[1,5-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 1		486,4	1,2

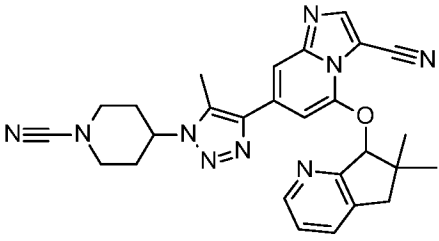
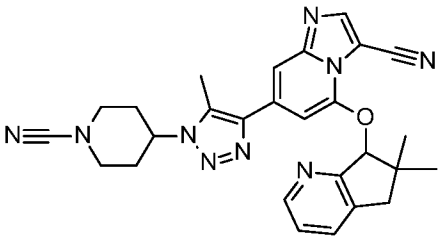
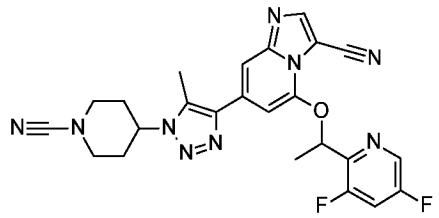
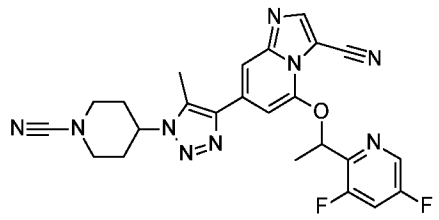
94 ^{11, 12}	6-[1-[1-(1-Циано-2,2-диметилазетидин-3-ил)-4-пиперидил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-[[[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		535,4	10,1
95 ^{11, 12}	6-[1-[1-(1-Циано-2,2-диметилазетидин-3-ил)-4-пиперидил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-[[[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		535,4	12,8
96 ^{13, 14}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[3,3,3-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		540,3	8,3
97 ^{15, 16}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3-этилтриазол-4-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		472,2	13,6

98 ^{17, 18}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-3-гидроксипропокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		502,2	12,2
99 ^{11, 19}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[6-(трифторметил)пирозин-2-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		523,3	11,4
100 ^{20, 21}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2-гидрокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		538,1	7,0
101 ^{13, 22}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,5-дифтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		506,1	7,3

102 ^{13, 22}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,5-дифтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		506,1	8,8
103 ^{23, 24}	7-[1-(7-Циано-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		528,2	8,0
104 ^{23, 24}	7-[1-(7-Циано-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		528,3	13,0
105 ^{15, 82}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		487,2	12,7

106 ^{26, 24}	5-[1-(5-Хлор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		504,3	9,0
107 ^{17, 27}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-гидрокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		538,3	10,1
108 ^{28, 29}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-3-гидроксипропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		502,2	10,2
109 ^{28, 29}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-3-гидроксипропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		502,2	12,8

110 ^{32, 33}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[3-метил-1-(2-пиридил)бутокси]имидазо 30 [1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		496,2	30,1
111 ^{34, 35}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2-циклопропил-1-(2-пиридил)этокси]имидазо о[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		494,2	9,8
112 ^{34, 35}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2-циклопропил-1-(2-пиридил)этокси]имидазо о [1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		494,2	11,8
113 ^{36, 37}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-илокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		481,2	1,5

114 ^{38, 39}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(6,6-диметил-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		494,3	10,3
115 ^{38, 39}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(6,6-диметил-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		494,3	12,1
116 ^{40, 41}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,5-дифтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		489,8	18,6
117 ^{40, 41}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(3,5-дифтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		489,8	21,9

118 ^{40, 42}	6-[1-(1-Циано-3,3-дифтор-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		398,1	4,2
119 ^{40,42}	6-[1-(1-Циано-3,3-дифтор-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		398,1	7,3
120 ^{43, 44}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2-пиридил-[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		548,2	5,6
121 ^{45, 46}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метил-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		468,1	5,5
122 ^{47, 48}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(1-изотиазол-4-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		460,2	6,6

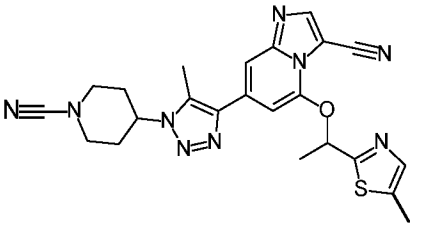
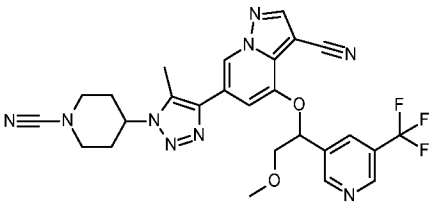
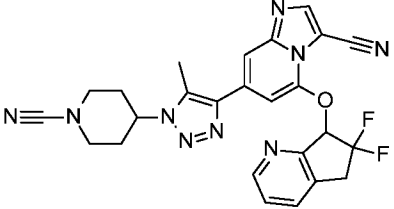
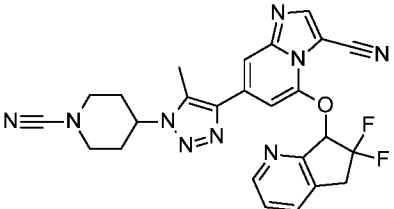
123 ^{47, 48}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(1-изотиазол-4-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		460,2	8,5
124 ^{49, 50}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(1-изотиазол-3-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		460,1	12,5
125 ^{49, 50}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(1-изотиазол-3-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		460,0	18,3
126 ^{17, 51}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		522,2	16,5
127 ^{17, 51}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		522,1	22,5

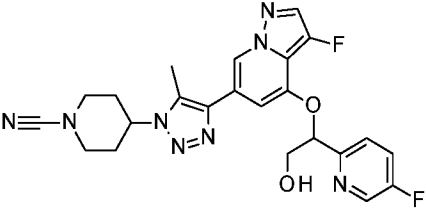
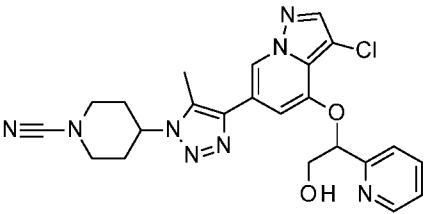
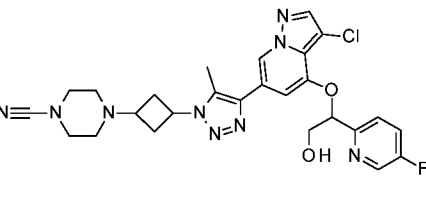
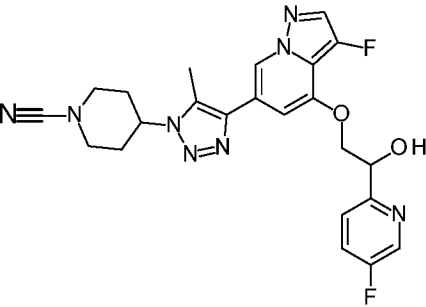
128 ^{52, 53}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-(1-изотиазол-5-илэтокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		460,1	7,1
129 ^{40, 56}	6-[1-(1-Циано-3,3-дифтор-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		398,1	7,3
130 ^{54, 55}	7-[1-(1-Цианоазепан-4-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		486,3	10
131 ^{54, 55}	7-[1-(1-Цианоазепан-4-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		486,3	26
132 ^{49, 58}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метокси-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		484,1	4,7

133 ^{49, 58}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метокси-3-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		484,2	7,9
134 ^{59, 60}	5-[1-(6-Хлор-3-пиридил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)) 488,4/ 490,4	6,8
135 ^{59, 60}	5-[1-(6-хлор-3-пиридил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)) 488,4/ 490,4	10,1
136 ^{61, 62}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)изоксазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиперидин-3-карбонитрил, изомер 1		512,1	16,4
137 ^{61, 62}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметил)изоксазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		512,1	19,4

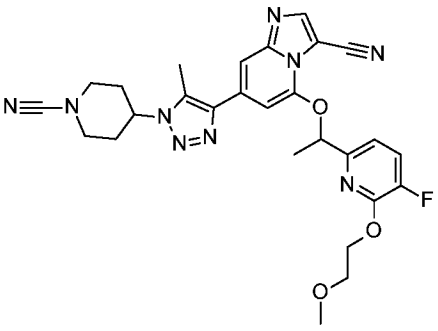
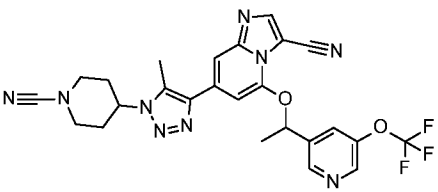
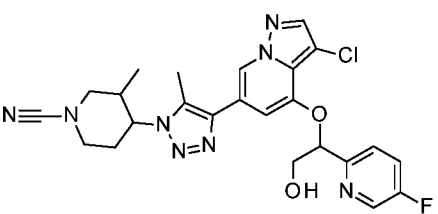
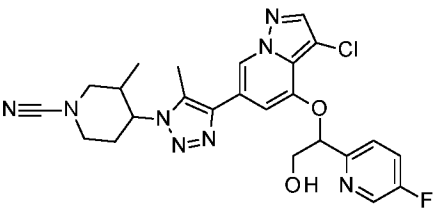
	л-3- ил)этокси]имидазо[1,2- а]пиперидин-3- карбонитрил, изомер 2			
138 ^{63, 64}	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5- [2,2-дифтор-1-(5-фтор- 2- пиридил)этокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3- карбонитрил, изомер 1		508,2	18,4
139 ^{63, 64}	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5- [2,2-дифтор-1-(5-фтор- 2- пиридил)этокси]имидаз о[1,2-а]пиридин-3- карбонитрил, изомер 2		508,2	21,6
140 ^{65, 66}	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5- [(5-фтор-2-пиридил)-[1- (трифторметил)циклопр опил]метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3- карбонитрил, изомер 2		566,15	15,7
141 ^{78, 67}	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилтриазол-4-ил]-5- [2-метокси-1-[5- (трифторметил)-3- пиридил]этокси]имидаз		552,10	15,1

	o[1,2-a]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1			
142 ^{79, 68}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(2-изоксазол-3-илфенил)этокси]имидаз o[1,2-a]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		520,20	14,6
143 ^{80, 69}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-3-пиридил)этокси]имидаз o[1,2-a]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		472,2	6,0
144 ^{17, 70}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-метоксиэтокси]пиразоло [1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		502,20	9,3
145 ^{81, 71}	5-[1-(5-Хлор-3-пиридил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		488,1	6,5

146 ^{72, 73}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-метилтиазол-2-ил)этокси]имидазол[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		474,15	7,7
147 ^{74, 75}	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[2-метокси-1-[5-(трифторметил)-3-пиридил]этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		552,3	4,5
148 ^{76, 77}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(6,6-дифтор-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		502,3	19,5
149 ^{76, 77}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(6,6-дифтор-5,7-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		502,3	26,5

150 ^{15, 84}	4-[4-[3-Фтор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		481,2	6,35
151 ^{85, 86}	4-[4-[3-Хлор-4-[2-гидрокси-1-(2-пиридин)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		478,9	6,18
152 ^{45, 87, 97}	цис-4-[3-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]циклобутил]пиперазин-1-карбонитрил, изомер 2		552,2	15,7
153 ^{9, 91}	4-[4-[3-Фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		481,2	0,85

154 ^{9, 93}	4-[4-[3-Хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозол о[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		497,4	1,40
155 ^{9, 93}	4-[4-[3-Хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозол о[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 2		497,4	2,78
156 ^{9, 90}	4-[4-[3-Хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		511,2	2,38
157 ¹⁰³	4-[4-[3-Фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		495,2	3,79
158 ^{88, 89}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-(трифторметокси)этокси]имидазо[1,2-		556,3	6,51

	а)пиридин-3-карбонитрил, изомер 1			
159 ^{94, 95}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		546,2	8,44
160 ^{9, 96}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[1-[5-(трифторметокси)-3-пиридил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		538,2	9,21
161 ^{99, 100}	(3RS,4RS)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозол-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил, изомер 2А		511,1	9,5
162 ^{99, 100}	(3RS,4RS)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозол-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил, изомер 2В		511,1	29,5

163 ^{101,1} 02	(3RS,4SR)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил, изомер 2А		511,1	12,3
164 ^{101,1} 02	(3RS,4SR)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил, изомер 2В		511,1	14,8
165 ^{104,1} 05	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпирозол-4-ил]-4-[1-(3-метилсульфонилфенил)этокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		530,2	1,57

¹ Очистка рацематов: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование от 45% до 80% MeOH в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃).

² Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH : MeOH (1 : 3) в гексанах (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 246/310.

³ Очистка рацематов: Препаративная ТСХ (PE / EtOAc 1 : 2)

⁴ Chiral ART Cellulose-SA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 40% MeOH в МТВЕ (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока 20 мл/мин; 254/314 нм.

⁵ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 45% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁶ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH : ACN (2 : 1) в гексанах (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 246/310.

- ⁷ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 36% до 42% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁸ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 40% EtOH : ACN (2 : 1) в гексанах (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 246/310.
- ⁹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография на колонке C18, элюирование от 10% до 100% ACN в H₂O.
- ¹⁰ Колонка: Chiralpak AD-H, 250 x 21 мм; элюирование 65% CO₂ в EtOH (с добавкой 0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; УФ на 225 нм. Величина t_(R) получена СФХ с использованием следующих аналитических условий: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 мм; 35% EtOH (0,5% DMEA)/CO₂; 5 мл/мин; УФ на 225 нм.
- ¹¹ Очистка рацематов: Препаративная ТСХ (PE/EtOAc = 1 : 1).
- ¹² Колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH), скорость потока: 20 мл/мин; 250/330 нм.
- ¹³ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ¹⁴ Колонка: Lux Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH : ACN (2 : 1) в гекс. (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 25 мл/мин; 254/318 нм.
- ¹⁵ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ¹⁶ Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в гекс: DCM (3 : 1) (0,5% 2М NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254 нм.
- ¹⁷ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ¹⁸ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH в гекс. (10 мМ NH₃-MeOH), скорость потока: 20 мл/мин; 254/210 нм
- ¹⁹ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в гексанах : МТВЕ (1 : 1) (0,5% 2М NH₃-MeOH).
- ²⁰ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 70% до 80% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ²¹ Колонка: Chiral ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% MeOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока 20 мл/мин; 254/320 нм.
- ²² Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 18 мл/мин; 254/230.
- ²³ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 50% до 55% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

- ²⁴ Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% MeOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/320.
- ²⁵ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 20 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (3 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH).
- ²⁶ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 30% до 35% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH), 254 нм.
- ²⁷ Колонка: Chiral ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% MeOH в гексанах : MTBE 1 : 1) (2 M NH₃-MeOH); скорость потока 20 мл/мин; 256/212 нм.
- ²⁸ Очистка рацематов: Препаративная ТСХ (EtOAc).
- ²⁹ Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 20 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (1 : 1) (0,5% 2M NH₃-MeOH).
- ³⁰ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ³¹ Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% iPrOH в гексанах (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 25 мл/мин; 254/270 нм.
- ³² Колонка Kinetex EVO C18, 21,2*150 мм, 5 мкм; элюирование от 30% до 52% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃); скорость потока: 25 мл/мин; 254/220 нм.
- ³³ Колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 20% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH), скорость потока: 20 мл/мин; 250/325 нм.
- ³⁴ Очистка рацематов: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование от 34% до 45% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄OH).
- ³⁵ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 15% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/325.
- ³⁶ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ³⁷ Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 см, 3 мкм, элюирование 50% EtOH в MTBE (0,1% диэтиламина); скорость потока: 1 мл/мин.
- ³⁸ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% FA), 254 нм,
- ³⁹ Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/325.
- ⁴⁰ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография на колонке C18, элюирование от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁴¹ Chiral ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в гексанах : MTBE (1 : 1) (0,5% NH₃ MeOH)); скорость потока 20 мл/мин; 254/320 нм.

- ⁴² Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : МТВЕ (1 : 1) (0,5% 2М NH₃-MeOH).
- ⁴³ Очистка рацематов: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование от 32% до 48% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃).
- ⁴⁴ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (5 : 1) (0,1% диэтиламина); скорость потока: 18 мл/мин; 254/220.
- ⁴⁵ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 60% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁴⁶ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин, 254/320 нм.
- ⁴⁷ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH), 254 нм.
- ⁴⁸ Колонка: CHIRALPAK IA, 2,12*15 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин, 254/300 нм.
- ⁴⁹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O (NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁵⁰ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 20 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (5 : 1) (0,5% 2 М NH₃-MeOH), скорость потока: 18 мл/мин, 254/220 нм.
- ⁵¹ Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в гексанах : DCM (5 : 1)(0,5% 2 М NH₃-MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, 254/210 нм.
- ⁵² Очистка рацематов: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование от 21% до 43% ACN в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃).
- ⁵³ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 20 мкм; элюирование 30% EtOH в гексанах : DCM (5 : 1) (0,5% 2 М NH₃-MeOH), скорость потока: 20 мл/мин, 254/220 нм.
- ⁵⁴ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% FA), 254 нм,
- ⁵⁵ Колонка: Lux Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 90% ACN в H₂O; скорость потока: 25 мл/мин; 254/220 нм.
- ⁵⁶ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 50% EtOH в гексанах : МТВЕ (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 18 мл/мин; 250/210.
- ⁵⁸ Колонка: CHIRALPAK IA, 2,12*15 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин, 254/220 нм.
- ⁵⁹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 70% ACN в H₂O (0,05% NH₄HCO₃), 254 нм.

- ⁶⁰ Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/220.
- ⁶¹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 47% до 53% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁶² Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 20% iPrOH в гексанах : DCM (5 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/210.
- ⁶³ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 25% до 55% ACN в MTBE, 254 нм.
- ⁶⁴ Колонка: NB Lux i-Cellulose-5, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 20% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/320 нм.
- ⁶⁵ Очистка рацематов: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование от 43% до 53% MeOH в H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃).
- ⁶⁶ Колонка: Lux Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 80% ACN в H₂O; скорость потока: 25 мл/мин; 254/220 нм.
- ⁶⁷ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 20% EtOH в гексанах : DCM (3 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/210.
- ⁶⁸ Chiral ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в MTBE (10 mM NH₃ MeOH)); скорость потока 20 мл/мин; 254/320 нм.
- ⁶⁹ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (3 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH).
- ⁷⁰ Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 250/215 нм.
- ⁷¹ Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин, 254/215 нм.
- ⁷² Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 36% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.
- ⁷³ Колонка CHIRALPAK IA, 2,12*15 см, 5 мкм, элюирование 20% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин, 254/220 нм.
- ⁷⁴ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O, 254 нм.
- ⁷⁵ Колонка: Chiral ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 40% EtOH в MTBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока 20 мл/мин; 250,215 нм.
- ⁷⁶ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O, 254 нм.

⁷⁷ Колонка (R,R)-WHELK-O1-Kromasil, 2,11*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH в гексанах : DCM (3 : 1)(0,5% 2М NH₃-MeOH, скорость потока 20 мл/мин; 254 нм.

⁷⁸ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁷⁹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 85% до 90% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁸⁰ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 30% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁸¹ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄OH), 254 нм.

⁸³ Колонка CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм, элюирование, гексаны : DCM (5 : 1) (0,5% 2 М NH₃-MeOH) в 20% EtOH, скорость потока 20 мл/мин, 254 нм.

⁸⁴ Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 50% MeOH в МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 244/210 нм.

⁸⁵ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 40% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁸⁶ Колонка: CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 20% MeOH в 1 : 1 гекс. : МТВЕ (1 : 1) (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 246/310.

⁸⁷ Колонка: Chiral ART Cellulose-SA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 40% MeOH в гекс. : МТВЕ (10 мМ NH₃-MeOH); скорость потока 20 мл/мин; 254/314 нм; 254/210.

⁸⁸ Очистка рацематов: Обращенно-фазовая хроматография: колонка, C18; элюирование от 55% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), 254 нм.

⁸⁹ Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% *i*-PrOH в гекс.: DCM (1 : 1) (диэтиламин); скорость потока: 20 мл/мин; 220/254 нм.

⁹⁰ Колонка: CHIRALPAK IA, 21,2*250 мм; элюирование 50% MeOH в CO₂; скорость потока 80 мл/мин; 225 нм.

⁹¹ Колонка: Chiralcel-OD-H, 21*250 мм; элюирование 65% CO₂ в MeOH; скорость потока: 80 мл/мин; УФ на 225 нм.

⁹² Колонка: Chiralpak AD-H, 250 x 21 мм; элюирование 65% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; УФ на 225 нм.

⁹³ Колонка: Chiralpak AD-H, 250 x 21 мм; элюирование 50% CO₂ в EtOH (0,5% DMEA); скорость потока: 70 мл/мин; 254 нм.

⁹⁴ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка C18, элюирование от 40% до 50% ACN в H₂O.

⁹⁵ Колонка: NB_Lux i-Cellulose-5, 2,12*25 см, 5 мкм; подвижное элюирование 30% MeOH в MtBE (10 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 220/320 нм.

⁹⁶ Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм, элюирование 30% *i*-PrOH в гексанах : DCM (3 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 20 мл/мин; 254/220.

⁹⁷ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,47 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,61–7,52 (м, 1H), 7,46–7,37 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,62–5,56 (м, 1H), 4,56–4,44 (м, 1H), 4,20–4,05 (м, 2H), 3,42–3,25 (м, 4H), 2,98–2,67 (м, 6H), 2,64–2,44 (м, 4H), 2,32 (с, 3H).

⁹⁹ Очистка рацематов: обращенно-фазовая флеш-хроматография: Колонка: ХВ-С18, 250*50 мм, 10 мкм; элюирование от 20% до 50% CAN в водн. 10mmolNH₄HCO₃; скорость потока: 100 мл/мин; 254/220 нм.

¹⁰⁰ Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SZ, 3*25 см, 5 мкм; элюирование 50% EtOH в гекс. (0,1% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 40 мл/мин; 244/280 нм.

¹⁰¹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка С18, элюирование от 50% до 60% ACN в H₂O.

¹⁰² CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 15% MeOH в гексанах : MTBE (1 : 1) (0,5% 2 M NH₃-MeOH); 286/214 нм.

¹⁰³ Колонка Chiralpak IA, 21,2 x 250 мм, элюирование 60% CO₂ в 40% MeOH (0,5% DMEA): 80 мл/мин.

¹⁰⁴ Очистка обращенно-фазовой хроматографией, колонка С18

¹⁰⁵ Колонка: Chiralpak AD-H, 150 x 21 мм; элюирование 75% CO₂ в EtOH; скорость потока: 80 мл/мин; УФ на 250 нм.

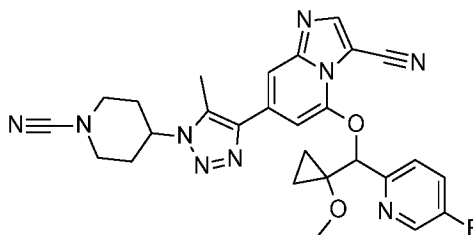
Пример 166

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1

и

Пример 167

7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2



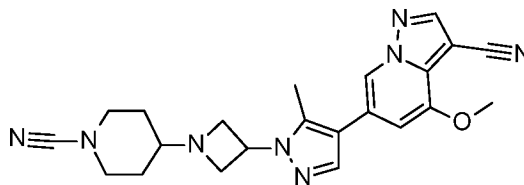
К 3-циано-5-[(5-фторпиридин-2-ил)(1-метоксициклопропил)метокси] имидазо[1,2-а]пиридин-7-илбороновой кислоте (400 мг, 1,05 ммоль), 4-(4-бром-5-метил-1,2,3-триазол-

1-ил)пиперидин-1-карбонитрилу (424 мг, 1,57 ммоль), XPhos (49,90 мг, 0,105 ммоль) и K_3PO_4 (667 мг, 3,14 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) по частям добавляют XPhos Pd G3 (88,60 мг, 0,105 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляют H_2O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (2 x 20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают препаративной ТСХ (EtOAc) с получением 7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (130 мг, 24%). ИЭР/МС m/z 528,2 $[M+H]^+$.

С 7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(5-фтор-2-пиридил)-(1-метоксициклопропил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрилом проводят препаративную хиральную ВЭЖХ: Колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 35% MeOH в гексанах : МТВЕ (1 : 1) (0,5% 2M NH_3 -МЕОН), 320/254 нм; с получением указанного в заголовке соединения, изомер 1, $t_{(R)}$ равно 9,04 минуты (38,9 мг, 32,4%) с эи 97,6%, ИЭР/МС m/z 528,15 $[M+H]^+$, и указанного в заголовке соединения, изомер 2, $t_{(R)}$ равно 10,79 минуты (18,9 мг, 15,8%) с эи 97,6%, ИЭР/МС m/z 528,40 $[M+H]^+$.

Пример 168

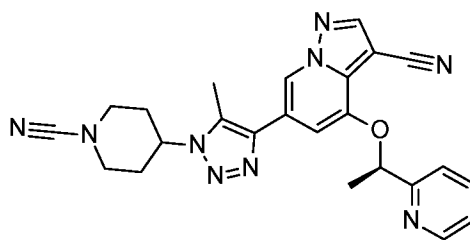
4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



Раствор 4-оксопиперидин-1-карбонитрила (80 мг, 0,65 ммоль) и 6-[1-(азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (3 мл) обрабатывают $NaBH_3CN$ (102 мг, 1,62 ммоль) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь гасят H_2O (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; элюирование градиентом от 30% до 50% ACN в H_2O (10 ммоль/л NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26,3 мг, 19,4%). ИЭР/МС m/z 417,30 $[M+H]^+$.

Пример 169

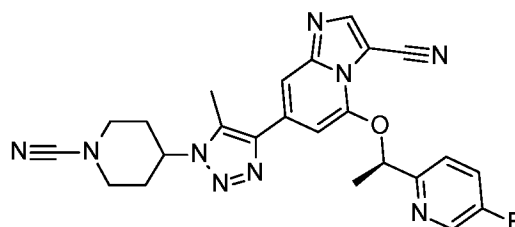
4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил



Раствор 6-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (200 мг, 0,47 ммоль), DIEA (603 мг, 4,67 ммоль) в DCM (8 мл) обрабатывают BrCN (59 мг, 0,56 ммоль) и перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка C18 силикагелевая; элюирование градиентом от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (90,5 мг, 42,8%). ИЭР/МС *m/z* 454,15 [M+H]⁺.

Пример 170

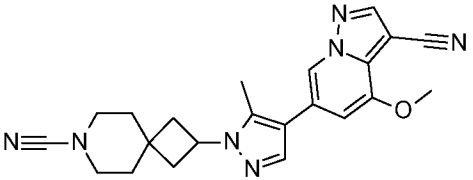
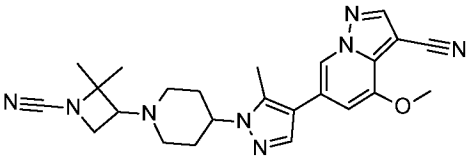
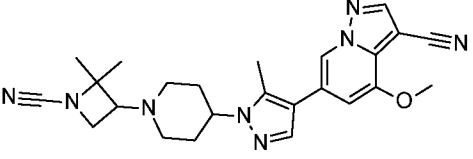
4-(4-[3-Циано-5-[(1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил



Перемешанный раствор 5-[(1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]-7-[5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]имидазол[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила·HCl (85,0 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (246,0 мг, 1,90 ммоль) в DCM (5,0 мл) обрабатывают BrCN (24,2 мг, 0,23 ммоль) и перемешивают в течение 30 минут при 0 °C в атмосфере N₂. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (32,9 мг, 36,2%). ИЭР/МС *m/z* 472,10 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-(4-[3-циано-5-[(1R)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и изменяя систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется в диапазоне от 0 °С до комнатной.

Таблица 64

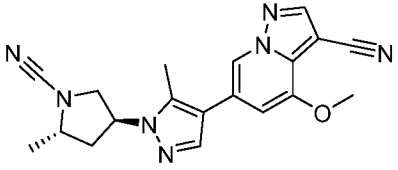
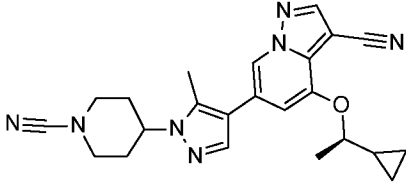
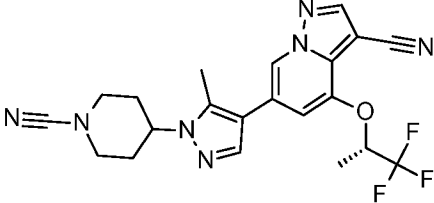
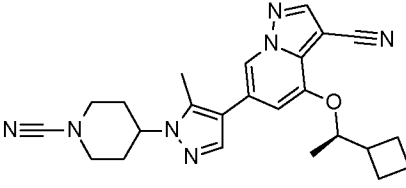
Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺	Элюирование Градиент
171	2-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбонитрил		402,2	40–50%
172	3-[4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбонитрил, изомер 1		445,30	18–22%
173	3-[4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-ил]-2,2-диметилазетидин-1-карбонитрил, изомер 2		445,35	40–50%

174	(3R)-3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		362,1	33–37% B
175	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		467,2	50–60%
176	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		456,20	40–50%
177	(2R,4S)-4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбонитрил		361,95	50–55%
178	4-[4-(3-Циано-4-[[[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-		444,15	30–70%

	ил]пиперидин-1-карбонитрил			
179 ²	4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонитрил, изомер 1		453,2	36–42% B
180 ¹	4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбонитрил, изомер 2		453,2	33–46% B
181	4-(4-[3-Циано-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		390,20	
182	(3S)-3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразоло-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		362,20	40–60%

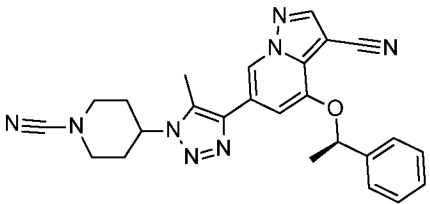
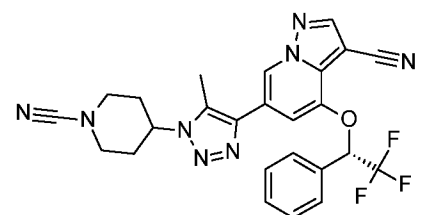
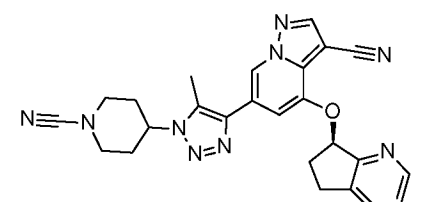
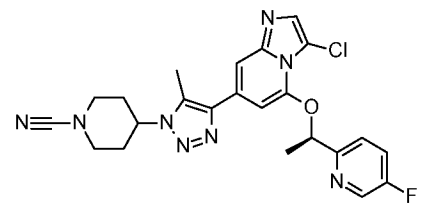
183 ³	6-(1-((1R,3r,5S)-8- Циано-8- азабицикло[3.2.1]окт ан-3-ил)-5-метил-1H- пиразол-4-ил)-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил		388,10	
184	6-(1-((1R,3s,5S)-8- Циано-8- азабицикло[3.2.1]окт ан-3-ил)-5-метил-1H- пиразол-4-ил)-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил		388,15	40–60%
185	6-[1-[1-[(3S)-1- Циано-пирролидин-3- ил]-4-пиперидил]-5- метилпиразол-4-ил]- 4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил		431,15	25–45%
186	4-(4-[3-Циано-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-3- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		362,1	40–60%
187	4-(4-[3-Циано-4- [(1R)-1-(3- фторпиридин-2- ил)этокси]пиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]-5-		471,10	40–60%

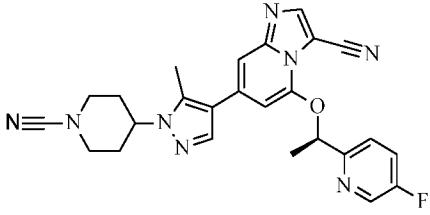
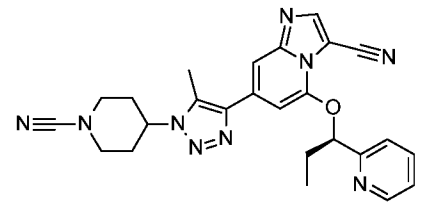
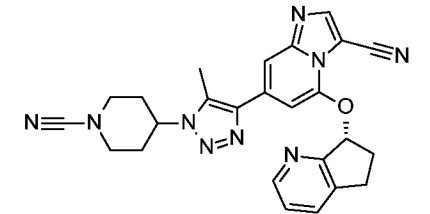
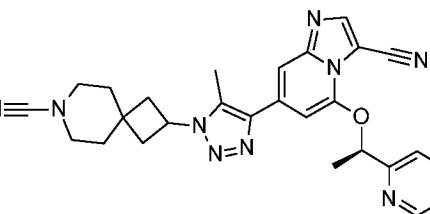
	метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил			
188	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиразин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		453,95	36–40%
189	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(2-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		456,5	40–45%
190	4-(4-[3-Циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		453,1	10–50%
191 ⁴	6-(1-((3R,5S)-1-Циано-5-метилпирролидин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил		362,15	30–46% B

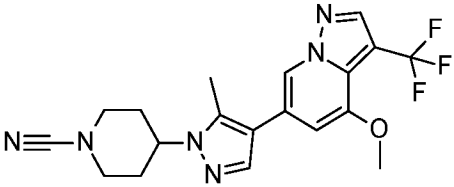
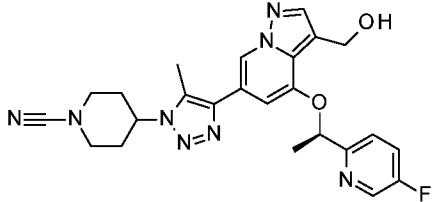
192	6-(1-((3S,5S)-1- Циано-5- метилпирролидин-3- ил)-5-метил-1H- пиразол-4-ил)-4- метоксипиразоло[1,5- а]пиридин-3- карбонитрил		361,95	38–42%
193 ⁵	4-(4-[3-Циано-4- [(1R)-1- циклопропилэтокси] пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		416,2	42–62% B
194	4-[4-(3-Циано-4- [[(2S)-1,1,1- трифторпропан-2- ил]окси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метилпиразол-1- ил]пиперидин-1- карбонитрил		444,15	30–70%
195	4-(4-[3-Циано-4- [(1R)-1- циклобутилэтокси] пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метилпиразол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		430,0	60–65%

196 ⁶	4-(4-[3-Циано-4-изопропокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		391,2	Нет
197	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-циклобутилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		431,0	42–47%
198 ⁵	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-циклопропилэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		417,2	36–61% B
199	4-(4-[3-Циано-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		508,05	40–60%

200	4-(4-[3-Хлор-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		463,05	43–48%
201	4-(4-[3-Циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		454,05	33–37%
202	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-циклогексилэтокси]пирразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		459,15	57–57%
203	(3R)-3-(4-[3-Циано-4-метоксипирразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбонитрил		348,9	30–40%
204	(3S)-3-(4-[3-циано-4-метоксипирразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)пирролидин-1-карбонитрил		348,9	30–50%

205	4-(4-[3-Циано-4- [(1R)-1- фенилэтокси]пиразол о[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метил-1,2,3- триазол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		453,20	30–50%
206	4-(4-[3-Циано-4- [(1S)-2,2,2-трифтор- 1- фенилэтокси]пиразол о[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метил-1,2,3- триазол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		507,4	5–100%
207	4-(4-[3-Циано-4- [[(7R)-6,7-дигидро- 5H- циклопента[b]пириди н-7- ил]окси]пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5- метил-1,2,3-триазол- 1-ил) пиперидин-1- карбонитрил		466,2	30–50%
208 ¹	7-[1-(1-Циано-4- пиперидил)-5- метилпиразол-4-ил]- 5-[(1R)-1-(5-фтор-2- пиридил)этокси]имид азо [1,2-а]пиридин-3- карбонитрил		481,15	36–37%

209	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		471,3	45–55%
210 ⁴	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 2		468,05	33–52%
211 ⁷	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[[[(7R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		466,3	19–50%
212 ⁴	7-[1-(7-Циано-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		494,30	32–52%

213 ⁸	4-[4-[4-Метокси-3-(трифторметил)пиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		404,8	10–100%
214	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-3-(гидроксиметил)пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		476,8	10–100%

¹ Колонка: Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,05% NH₃H₂O), подвижная фаза В: ACN.

² Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,05% NH₃H₂O), подвижная фаза В: ACN.

³ Неочищенный продукт перекристаллизовывают из МТВЕ (20 мл).

⁴ Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

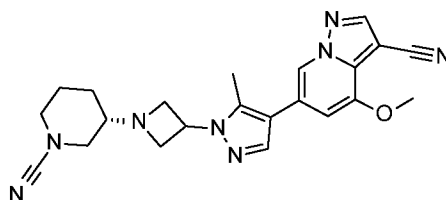
⁵ Колонка: Gemini-NX C18 AXAI набивная, 21,2*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN.

⁶ Препаративная ТСХ (PE : EtOAc 1 : 1) с последующим растиранием в Et₂O (10 мл), фильтрация и промывка Et₂O (3 x 15 мл).

⁷ Колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN.

Пример 215

(3S)-3-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил

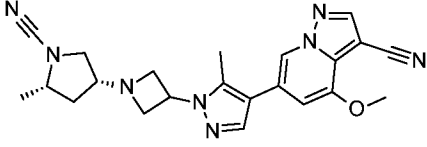
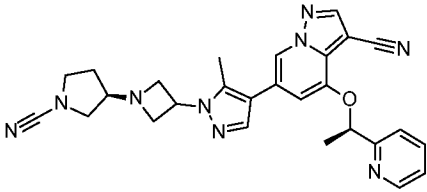
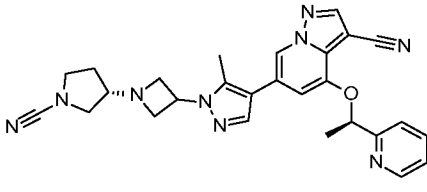
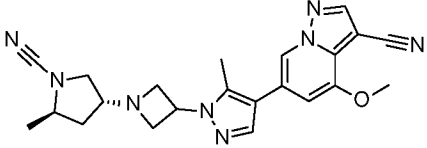


Раствор 4-метокси-6-(5-метил-1-[1-[(3S)-пиперидин-3-ил]азетидин-3-ил]пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,26 ммоль) и DIEA (330 мг, 2,55 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывают BrCN (27 мг, 0,255 ммоль) и перемешивают в течение 2 часов при -60 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревают до комнатной температуры, гасят насыщ. NaHCO₃ (водн.) (10 мл) и экстрагируют с помощью DCM (2 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 44% до 49% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 28,20%). ИЭР/МС *m/z* 417,20 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для (3S)-3-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и регулируя систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется в диапазоне от -60 °С до -75 °С.

Таблица 65

Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/М С <i>m/z</i> [M+H] ⁺	Элюирование Градиент
216	(3R)-3-[3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил]азетидин-1- ил]пиперидин-1- карбонитрил		417,15	30–70%

217 ¹	(2S,4R)-4-[3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1-ил]- 2- метилпирролидин- 1-карбонитрил		417,2	25–48% B
218 ¹	(3R)-3-[3-(4-[3- Циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метилпиразол- 1-ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбонитрил		494,2	27–34% B
219 ²	(3S)-3-[3-(4-[3- Циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метилпиразол- 1-ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбонитрил		493,35	33–47% B
220	(2R,4R)-4-[3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1-ил]- 2- метилпирролидин- 1-карбонитрил		417,15	40–60%

	метилпирролидин-1-карбонитрил			
221	(3S)-3-[3-(4-[3- Циано-4-[(1R)-1- (пиридин-2- ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6- ил]-5-метилпиразол- 1-ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбонитрил		494,30	41–45%
222	(3R)-3-[3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбонитрил		403,3	25–40% B
223 ¹	(3S)-3-[3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-6-ил]- 5-метилпиразол-1- ил)азетидин-1- ил]пирролидин-1- карбонитрил		403,1	20–50% B
224 ²	6-[1-[1-[(3S)-1- Циано-пирролидин- 3-ил]азетидин-3- ил]-5-метилпиразол- 4-ил]-4-[[[(1R)-1-(2- пиридил)этил]амино		493,2	33–47%

	<p>]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил</p>			
225 ³	<p>6-(1-(1-(6-Циано-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)азетидин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил</p>		443,1	20–50%
226 ¹	<p>7-[1-[1-(7-Циано-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)азетидин-3-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил</p>		520,10	28–44%

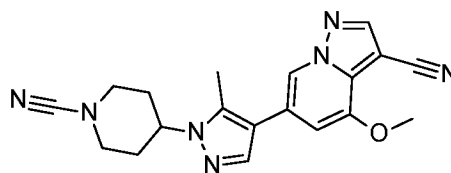
¹ Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А, H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В, ACN.

² Колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А, H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В, ACN.

³ Колонка: Galaxsil UP C18, 8 мкм; подвижная фаза А: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

Пример 227

4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил

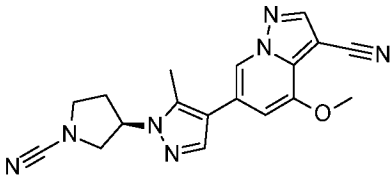
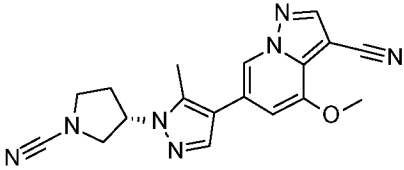
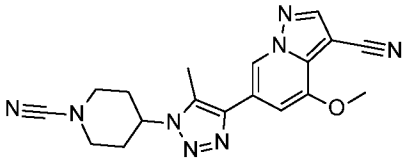


Раствор 4-метокси-6-(5-метил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (60 мг, 0,18 ммоль) и K_2CO_3 (74 мг, 0,53 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывают $BrCN$ (23 мг, 0,21 ммоль) и перемешивают в течение 16 часов при 80 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят H_2O (10 мл) и экстрагируют $EtOAc$ (3 x 5 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (3 x 15 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают посредством препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка, Kinetex EVO C18, 21,2*150 мм, 5 мкм; элюирование градиентом от 30% до 45% ACN в H_2O (0,05% NH_3H_2O), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9 мг, 14%). ИЭР/МС m/z 362,15 $[M+H]^+$.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрила, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и регулируя систему очистки в зависимости от ситуации. Температура варьируется от 80 °С до 100 °С.

Таблица 66

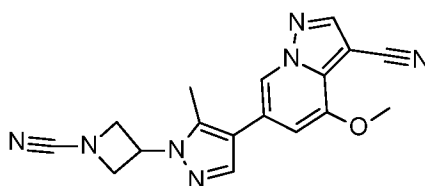
Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z $[M+H]^+$	Элюирование Градиент
228	3-[4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбонитрил		417,2	5–45% B

229 ¹	(3R)-3-(4-[3- Циано-4- метоксипиразоло[1 ,5-а]пиридин-6- ил]-5- метилпиразол-1- ил)пирролидин-1- карбонитрил		348,15	50–70%
230 ¹	(3S)-3-(4-[3-Циано- 4- метоксипиразоло[1 ,5-а]пиридин-6- ил]-5- метилпиразол-1- ил)пирролидин-1- карбонитрил		348,20	40–55%
231	4-(4-[3-Циано-4- метоксипиразоло[1 ,5-а]пиридин-6- ил]-5-метил-1,2,3- триазол-1- ил)пиперидин-1- карбонитрил		363,15	20–30% В

¹ Обращенно-фазовая комби-флеш-хроматография со следующими условиями: C18; H₂O (0,1% FA) в ACN.

Пример 232

3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-карбонитрил

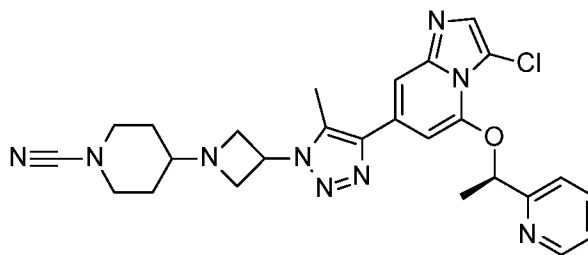


Раствор 6-[1-(азетидин-3-ил)-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0,26 ммоль), BrCN (33 мг, 0,31 ммоль) и C₂CO₃ (254 мг, 0,78 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивают в течение 2 ч при 80 °С. Смесь охлаждают до

комнатной температуры и очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; 10–50% ACN в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (20,6 мг, 23,8%). ИЭР/МС m/z 334,10 [M+H]⁺.

Пример 233

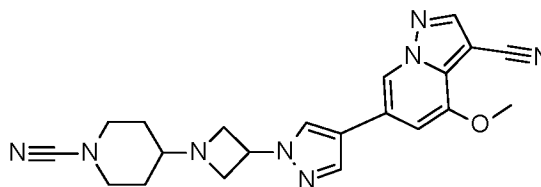
4-[3-[4-[3-Хлор-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



Смесь 7-[1-(азетидин-3-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-3-хлор-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин TFA (100,00 мг), 4-оксопиперидин-1-карбонитрила (90,86 мг, 0,73 ммоль) и AcOH (1,47 мг, 0,02 ммоль) в MeOH (5,00 мл) перемешивают при 50 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры по частям добавляют NaBH₃CN (23,00 мг, 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 50 °С в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают посредством препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: колонка Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5 мкм; элюирование от 21% до 47% ACN в H₂O (0,05% NH₄OH); 254/220 нм; с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (16,3 мг, 12,9%). ИЭР/МС m/z 518,20 [M+H]⁺.

Пример 234

4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



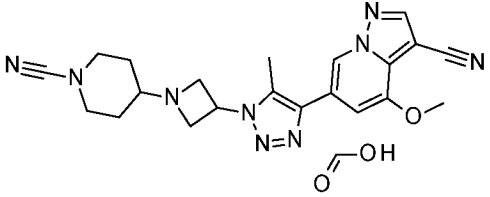
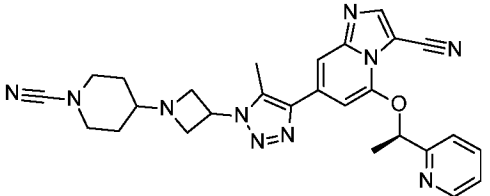
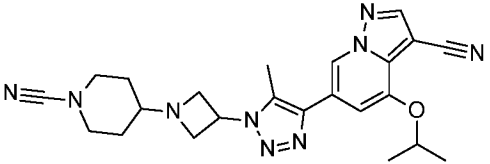
Раствор 6-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (100,00 мг), 4-оксопиперидин-1-карбонитрила (210,90 мг, 1,70 ммоль) и AcOH (2,04 мг, 0,034 ммоль) в MeOH (3,00 мл) перемешивают в течение 40 минут при 50 °С в атмосфере N₂. Раствор обрабатывают NaBH₃CN (42,70 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 1 часа при 50 °С. Смесь

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комбинированной хроматографией со следующими условиями: колонка, С18; элюирование градиентом от 40% до 60% АСN в Н₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,8 мг, 17,40%). ИЭР/МС *m/z* 403,25 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-[3-(4-[3-циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и регулируя систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 67

Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺	Элюирование Градиент
235	4-[3-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		509,2	30–50%
236	4-[3-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		508,3	40–44%

237 ¹	4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил·FA		418,15	10–22% B
238 ²	4-[3-(4-[3-Циано-5-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		509,05	25–40% B
239 ³	4-[3-(4-[3-Циано-4-изопропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метил-1,2,3-триазол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		446,10	32–40% B

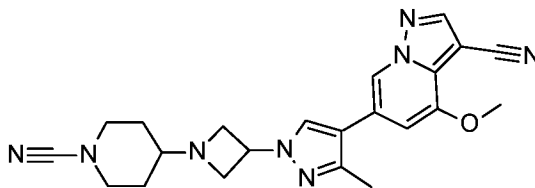
¹ колонка SunFire Prep C18 OBD; подвижная фаза A: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза B: ACN.

² колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза A: H₂O (0,05% NH₃H₂O), подвижная фаза B: ACN.

³ колонка XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза A: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза B: ACN.

Пример 240

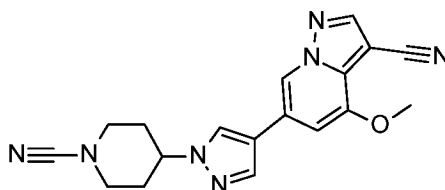
4-[3-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-3-метилпиразол-1-ил)азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



По каплям добавляют AcOH (1,95 мг, 0,03 ммоль) и по частям добавляют NaBH₃CN (61,14 мг, 0,97 ммоль) к смеси 6-(1-(азетидин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила·TFA (90,00 мг, 0,32 ммоль) и 4-оксопиперидин-1-карбонитрила (201,31 мг, 1,62 ммоль) в MeOH (3,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивают смесь в течение 1 часа при 50 °С. Реакционную смесь гасят добавлением NH₄Cl (50 мл) и экстрагируют DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2 x 100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюируя градиентом от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40,8 мг, 30%). ИЭР/МС *m/z* 417,1 [M+H]⁺.

Пример 241

4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил



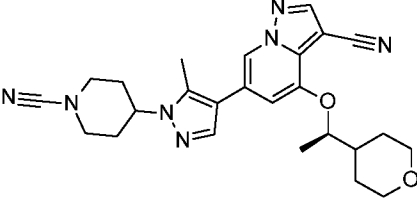
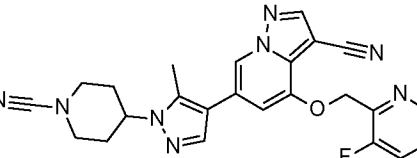
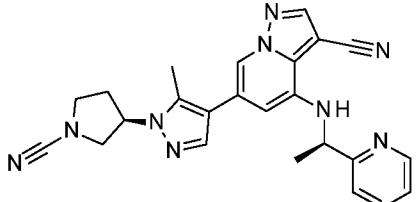
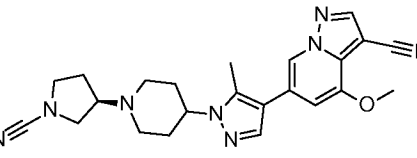
BrCN (42,71 мг, 0,40 ммоль) добавляют по частям к перемешанному раствору 4-метокси-6-[1-(пиперидин-4-ил)пиразол-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил·HCl (100,00 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (400,91 мг, 3,10 ммоль) в DCM (5,00 мл) и перемешивают смесь в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь гасят H₂O (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают нас. NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (2 x 20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 45% до 55% ACN в H₂O, с получением

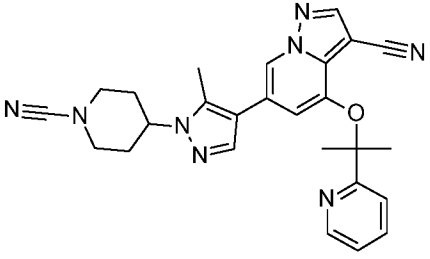
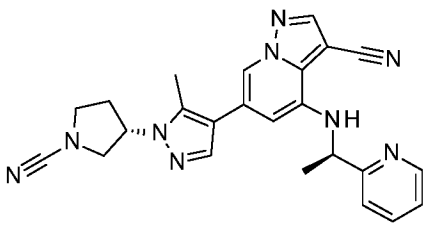
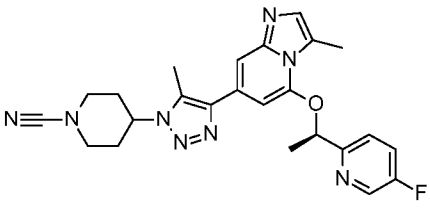
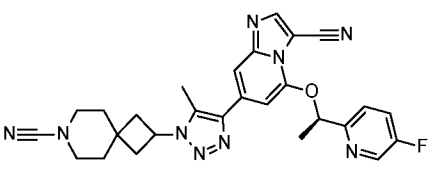
указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (41,7 мг, 38,7%). ИЭР/МС m/z 348,25 $[M+H]^+$.

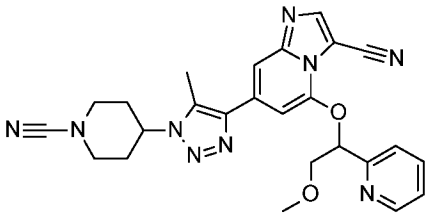
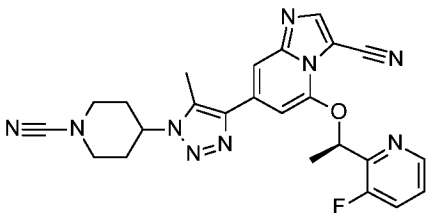
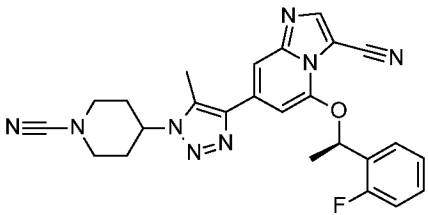
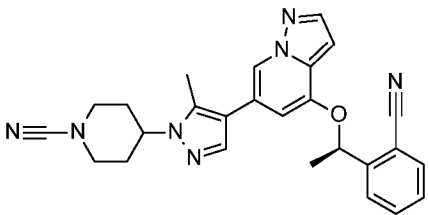
Следующие соединения получают по существу так же, как описано для 4-(4-[3-циано-4-метокси-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и регулируя систему очистки в зависимости от ситуации.

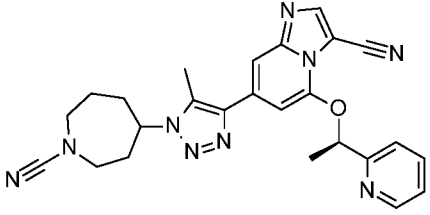
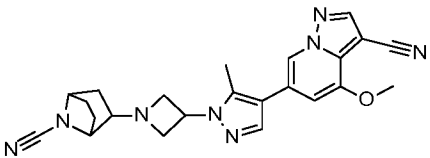
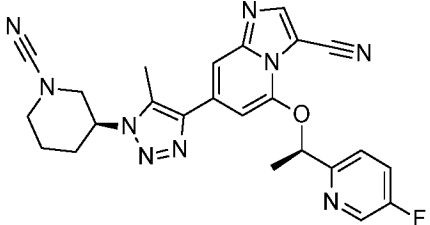
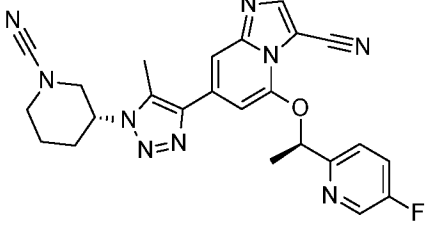
Таблица 68

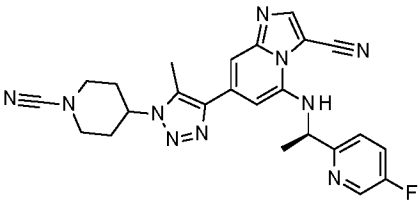
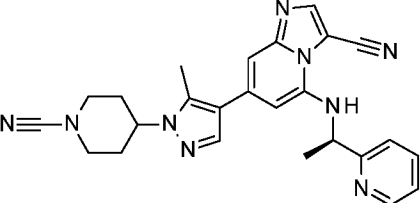
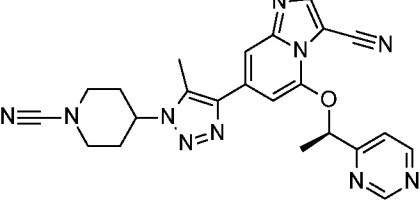
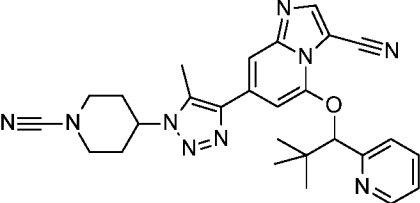
Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/М m/z $[M+H]^+$	Элюирование Градиент
242	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		453,2	50–60%
243	(2R,4R)-4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)-2-метилпирролидин-1-карбонитрил		362,10	10–60%
244 ¹	4-(4-[3-Циано-4-[(1S)-1-(пиридин-2-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрил		453,15	31–45% B

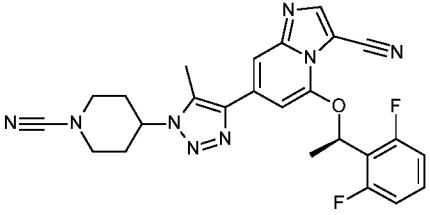
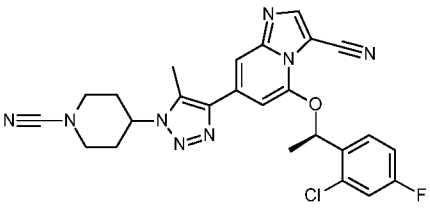
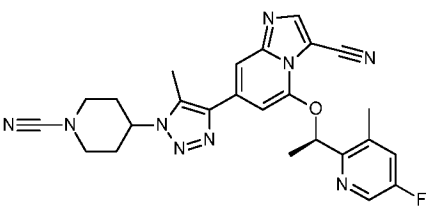
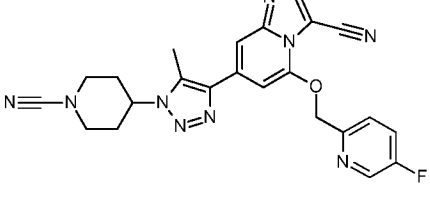
245	4-(4-[3-Циано-4-[(1R)-1-(оксан-4-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		460,2	20–50%
246	4-(4-[3-Циано-4-[(3-фторпиридин-2-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		457,25	40–43%
247 ²	(3R)-3-[4-(3-Циано-4-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбонитрил		438,1	30–35%
248	(3R)-3-[4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбонитрил		431,2	30–40%

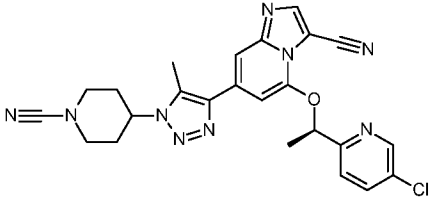
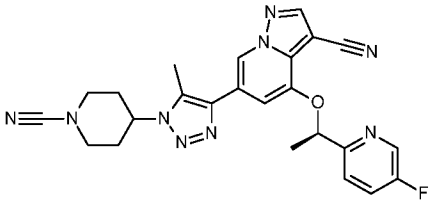
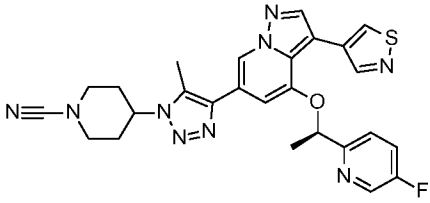
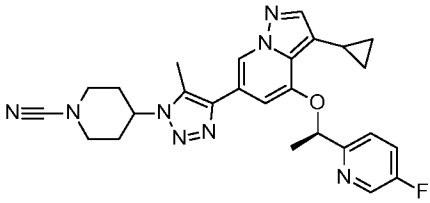
249 ³	4-[4-(3-Циано-4-[[2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил]окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		467,2	30–48% B
250 ⁴	(3S)-3-[4-(3-Циано-4-[[[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этил]амино]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метилпиразол-1-ил]пирролидин-1-карбонитрил		438,20	
251 ⁵	4-[4-[5-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		461,25	
252 ⁶	7-[1-(7-Циано-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		512,25	50–55%

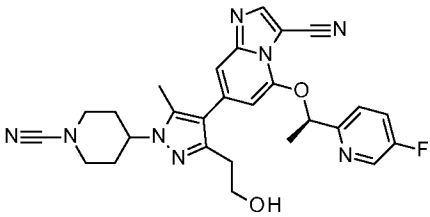
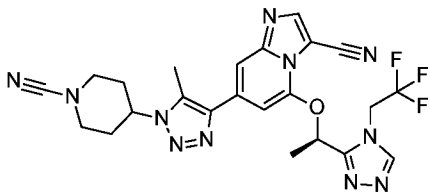
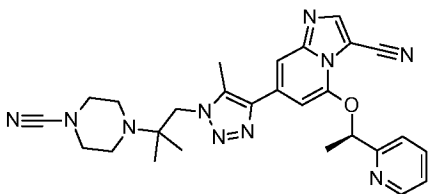
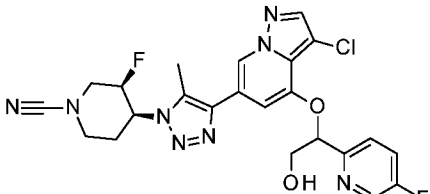
253 ³	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2-метокси-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, изомер 1		484,05	31–50%
254 ¹	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		472,1	17–45%
255 ⁷	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-фторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		471,1	50–68%
256 ⁶	4-[4-[4-[(1R)-1-(2-Цианофенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		452,15	10–50%

257 ¹	7-[1-(1- Цианоазепан-4-ил)- 5-метилтриазол-4- ил]-5-[(1R)-1-(2- пиридил)этокси]им идазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил		468,1	28–40%
258 ⁸	6-[1-[1-(7-Циано-7- азабицикло[2.2.1]ге птан-2-ил)азетидин- 3-ил]-5- метилпиразол-4- ил]-4- метоксипиразоло[1, 5-а]пиридин-3- карбонитрил		429,20	50–70%
259 ⁹	7-[1-[(3S)-1-Циано- 3-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]-5-[(1R)-1-(5- фтор-2-пиридил) этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил		472,35	
260 ⁸	7-[1-[(3R)-1-Циано- 3-пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]-5-[(1R)-1-(5- фтор-2-пиридил) этокси]имидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил		472,20	30–45%

261 ^{6, 10}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[[[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		471,2	30–38%
262 ⁶	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-[[[(1R)-1-(2-пиридил)этил]амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		452,30	40–60%
263	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-пиримидин-4-илэтокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		455,20	---
264 ⁶	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[2,2-диметил-1-(2-пиридил)пропокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, Изомер 1		496,3	30–50%

265 ¹¹	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2,6-дифторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		489,1	10–50%
266 ¹¹	5-[(1R)-1-(2-Хлор-4-фторфенил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		504,2	0–100%
267 ¹²	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-фтор-3-метил-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		486,2	30–50%
268 ¹³	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(5-фтор-2-пиридил)метокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		458,2	

269 ¹⁴	5-[(1R)-1-(5-Хлор-2-пиридил)этокси]-7-[1-(1-циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		488,15	
270 ¹⁵	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		472,2	33–52%
271	4-[4-[4-[(1R)-1-(5-Фтор-2-пиридил)этокси]-3-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		530,3	50–70%
272	4-[4-[3-Циклопропил-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		486,8	0–100%

273	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-3-(2-гидроксиэтил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		515,4	40–50%
274 ¹⁶	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-[4-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-ил]этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		526,1	
275 ⁹	7-[1-[2-(4-Цианопиперазин-1-ил)-2-метилпропил]-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		511,4	
276 ¹⁷	(3R,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирразоло[1,5-		515,2	50–60%

	а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2			
277	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пир азоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2		515,1	40–60%
278	(3S,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пир азоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2		515,2	40–50%
279	(3R,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пир азоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-		515,20	40–60%

	ил]-3- фторпиперидин-1- карбонитрил, Изомер 2			
280 ^{18, 19}	7-((1s,3s)-3-(4-(3- Хлор-4-((S)-1-(5- фторпиридин-2-ил)- 2-гидроксиэтокси) пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-5- метил-1H-1,2,3- триазол-1-ил) циклобутил)-3- окса-7,9- диазабицикло [3.3.1]нонан-9- карбонитрил, Изомер 2		594,4	10–95%
281 ^{20, 21}	7-[1-[(2SR,4RS)-1- Циано-2- циклопропил-4- пиперидил]-5- метилтриазол-4- ил]-5-[(1R)-1-(2- пиридил)этокси]им идазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил, Изомер 1		494,4	30–52%
282 ²³	(3S,4S)-4-[4-[3- Хлор-4-[1-(5-фтор- 2-пиридил)-2- гидроксиэтокси]пир азоло[1,5- а]пиридин-6-ил]-5-		513,1	30–45%

	метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2			
283 ²²	(3R,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2		513,2	
284 ²²	(3S,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2		513,1	
285 ⁹	(3R,4R)-4-[4-[3-Хлор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-		513,2	

	гидроксипиперидин -1-карбонитрил, Изомер 2			
286	4-[4-[3-Фтор-4-[1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-4-метилпиперидин-1-карбонитрил, Изомер 2		495,2	40–50%

¹ Колонка XBridge30 Prep C18 OBD, 19 *150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

² Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₃.H₂O), подвижная фаза В: ACN.

³ Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

⁴ Препаративная ТСХ (PE : EtOAc 1 : 2)

⁵ Препаративная ТСХ (DCM : MeOH 20 : 1).

⁶ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

⁷ Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: MeOH.

⁸ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN.

⁹ Препаративная ТСХ (EtOAc : PE 1 : 1).

¹⁰ Препаративная ТСХ (EtOAc : PE 10 : 1).

¹¹ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O, подвижная фаза В: ACN.

¹² Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O (0,1% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN.

¹³ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18, силикагель, подвижная фаза А: H₂O (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN.

¹⁴ Очистка посредством растирания с iPrOH (5 мл).

¹⁵ Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,05% NH₄OH), подвижная фаза В: ACN.

¹⁶ Препаративная ТСХ (DCM : MeOH 10 : 1).

¹⁷ Обращенно-фазовая флеш-хроматография: колонка C18 силикагель, элюирование с градиентом от 50% до 60% ACN в H₂O.

¹⁸ Обращенно-фазовая хроматография, колонка C18, силикагель, элюирование с ACN в H₂O (0,1% FA).

¹⁹ После обращенно-фазовой очистки фракции, содержащие неочищенный материал, объединяют, рН регулируют до ~9,0 с использованием насыщ. раствора NaHCO₃. Материал экстрагируют 3 : 1 CHCl₃ : IPA. Органическую фазу промывают H₂O, соевым раствором, сушат над Na₂S₄, фильтруют и концентрируют до коричневого остатка. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 0% до 100% MeOH в DCM.

²⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией; Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, элюирование с ACN в H₂O (0,1% FA).

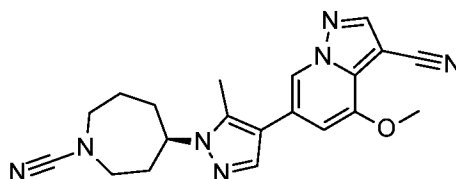
²¹ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (дт, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,86 (тд, 1H), 7,64(д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,37 (ддд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,02 (к, 1H), 4,67–4,43 (м, 1H), 3,66–3,51(м, 1H), 3,29–3,11(м, 1H), 2,47–2,36 (м, 4H), 2,22–1,91(м, 4H), 1,80 (д, 3H), 1,05–0,86(м, 1H), 0,70–0,61(м, 1H), 0,59–0,51(м, 1H), 0,49–0,42(м, 1H), 0,35–0,22(м, 1H).

²² Очистка препаративной ТСХ (EA).

²³ Обращенно-фазовая хроматография, колонка C18, силикагель, элюирование от 30% до 45% ACN в H₂O (0,1% FA).

Пример 287

(4R)-4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азепан-1-карбонитрил



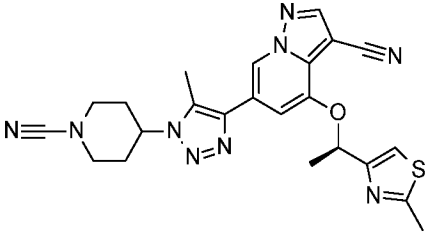
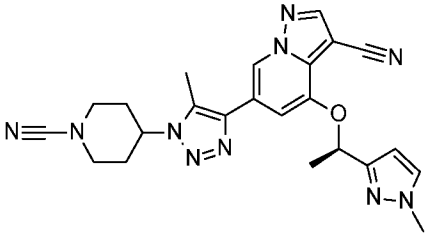
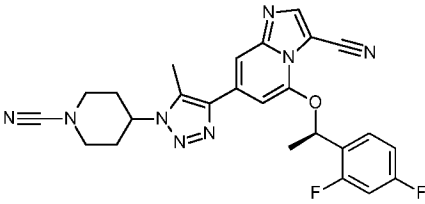
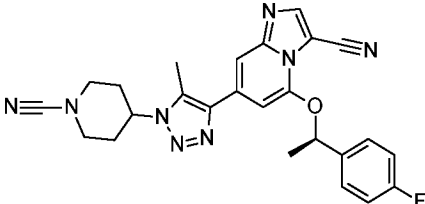
BrCN (22,22 мг, 0,21 ммоль) в DCM (1 мл) добавляют по каплям к перемешанному раствору 6-[1-[(4R)-азепан-4-ил]-5-метилпиразол-4-ил]-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (70 мг, 0,20 ммоль) и DIEA (260 мг, 2,0 ммоль) в DCM (6 мл). Смесь

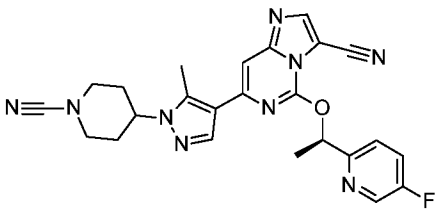
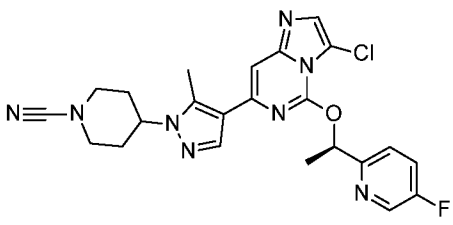
перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂, затем разводят DCM (50 мл). Органические слои промывают насыщ. NaHCO₃ (водн.) (2 x 40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18; элюирование градиентом от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (25,6 мг, 38%). ИЭР/МС *m/z* 376,2 [M+H]⁺.

Следующие соединения получают по существу так же, как описано для (4R)-4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азепан-1-карбонитрила, с использованием соответствующих реагентов, корректируя времена реакции для определения окончания реакции и регулируя систему очистки в зависимости от ситуации.

Таблица 69

Пр. №	Химическое название	Структура	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H] ⁺
288 ¹	(4S)-4-(4-[3-Циано-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)азепан-1-карбонитрил		376,1
289 ^{2, 3, 11}	6-[5-(4-Цианопиперазин-1-ил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-4-метоксипиразоло [1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		363,1
290 ⁴	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(3-пиридил)этокси]им		454,1

	идазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		
291 ⁵	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(2-метилтиазол-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		474,1
292 ⁵	6-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-4-[(1R)-1-(1-метилпиразол-3-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил		457,1
293 ⁶	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(2,4-дифторфенил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил		487,2
294 ⁷	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилтриазол-4-ил]-5-[(1R)-1-(4-фторфенил)этокси]имидазо[1,2-		471,2

	а]пириндин-3-карбонитрил		
295 ^{8, 10, 9}	7-[1-(1-Циано-4-пиперидил)-5-метилпиразол-4-ил]-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-3-карбонитрил		472,2
296 ^{8, 9, 3}	4-[4-[3-Хлор-5-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил		481,2

¹ Preparative ТСХ (PE : EtOAc 1 : 1), водную фазу гасят раствором NaClO при комнатной температуре.

² Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 10% до 95% ACN в H₂O (0,1% FA).

³ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 0% до 10% MeOH в DCM.

⁴ Очистка обращенно-фазовой флеш-хроматографией с элюированием от 10% до 50% ACN в H₂O.

⁵ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 0% до 100% ACN в H₂O (0,1% FA).

⁶ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием ACN в H₂O (0,1% FA).

⁷ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 60% до 70% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃).

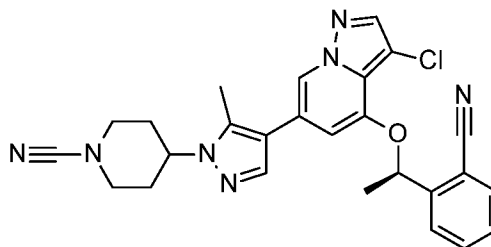
⁸ Реакцию разбавляют разведением 3 : 1 CHCl_3 : IPA, промывают водой, соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме.

⁹ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 10% до 95% ACN в H_2O (0,1% FA). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и доводят pH до $\sim 9,0$ с помощью водн. раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагируют 3 : 1 CHCl_3 : IPA. Органическую фазу промывают водой, соевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме.

¹⁰ Очистка обращенно-фазовой хроматографией с элюированием от 10% до 100% ACN в H_2O .

Пример 297

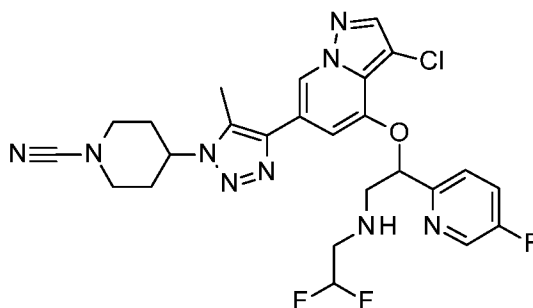
4-[4-[3-Хлор-4-[(1R)-1-(2-цианофенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил



Раствор 4-(4-[4-[(1R)-1-(2-цианофенил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрила (73 мг, 0,162 ммоль) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (16 мг, 0,081 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасят добавлением насыщ. водн. раствора NaHCO_3 . Экстрагируют смесь DCM (100 мл). Объединенные органические слои промывают соевым раствором (10 мл), затем концентрируют в вакууме. Очищают остаток обращенно-фазовой флеш-хроматографией: колонка, C18; подвижная фаза, с элюированием от 10% до 70% ACN в H_2O (0,1% NH_4HCO_3), 254 нм, с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 76,37%) в виде белого твердого вещества (60 мг, 76%). ИЭР/МС m/z 486,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 298

4-[4-[3-Хлор-4-[2-(2,2-дифторэтиламино)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил, изомер 2



К раствору 4-(4-(3-хлор-4-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтокси) пиразоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидин-1-карбонитрила (150 мг, 0,302 ммоль) и DIPEA (117 мг, 0,906 ммоль) в DCM (1,5 мл) при -78 °С добавляют Tf₂O (111 мг, 0,392 ммоль). Затем охлаждающую баню меняют на солевую/ледяную баню и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при -20 °С. Затем к реакционной смеси медленно добавляют раствор 2,2-дифторэтан-1-амин (24,5 мг, 0,302 ммоль) в DCM (0,5 мл) и оставляют охлаждающую баню на ночь. Реакционную смесь разбавляют DCM (10 мл) и промывают NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (10 мл) и разделяют слои. Органический слой концентрируют в вакууме. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 65 %). ИЭР/МС *m/z* 560,4 [M+H]⁺.

Следующие соединения могут быть получены по существу так же, как описано в способах выше.

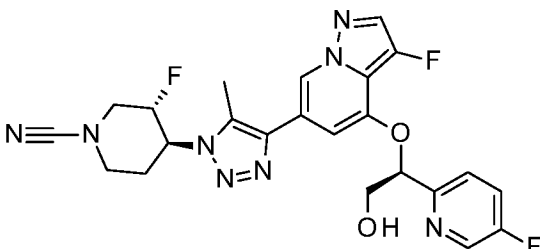
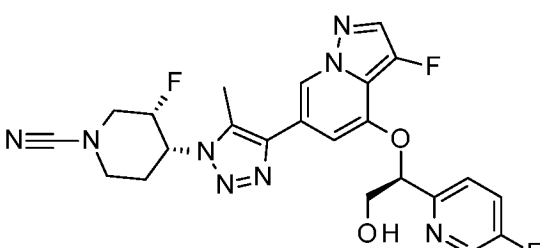
Таблица 70

Пр. №	Химическое название	Структура
299	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил	
300	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[(1R)-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-	

	гидроксипиперидин-1-карбонитрил	
301	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил	
302	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[(1S)-2-фтор-1-(5-фтор-2-пиридил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил	
303	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил	
304	(3S,4S)-4-[4-[3-Хлор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбонитрил	

305	(3R,4R)-4-[4-[3-Фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил	
306	(3R,4S)-4-[4-[3-Фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил	
307	(3S,4S)-4-[4-[3-Фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил	
308	(3S,4R)-4-[4-[3-Фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]-3-метилпиперидин-1-карбонитрил	
309	(3R,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(2S)-2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	

310	(3R,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(2R)-2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	
311	(3R,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	
312	(3R,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[2-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	
313	(3R,4R)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	
314	(3R,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	

315	(3S,4S)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	
316	(3S,4R)-3-Фтор-4-[4-[3-фтор-4-[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)-2-гидроксиэтокси]пирозоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-5-метилтриазол-1-ил]пиперидин-1-карбонитрил	

Биологические анализы

Следующие анализы демонстрируют, что соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой ингибиторы FGFR3. Следующие анализы демонстрируют, что определенные соединения, предложенные в настоящем документе, селективно нацелены на FGFR3.

Ферментный анализ FGFR3 и FGFR1

Белок FGFR3 был приобретен у Reaction Biology (кат. № 1068), и белок FGFR1 был приобретен у ThermoFisher Scientific (кат. № PV4105). Активность ферментов контролировали с помощью набора для анализов KinEASE™-TK (CisBio, кат. № 62TK0PEC) в соответствии с инструкциями производителя. Все анализы проводили на соответствующем KmATP для каждой киназы в буфере для киназы KinEASE™. Реакции проводили в белом 384-луночном планшете малого объема из полистирола (Greiner, кат. No. 784075-25).

Инкубацию проводили с помощью белка FGFR3 или белка FGFR1, 125,0 нМ субстрата ТК-биотина (CisBio), 7,81 нМ стрептавидина-XL665 (CisBio), 0,25 x антифосфорилатного ТК-биотин-криптата (CisBio). Конечные концентрации фермента составляли 0,25 нМ в 10 мкл реакционных смесей. Титрование соединений проводили полулогарифмическим способом в 100% диметилсульфоксиде (DMSO), начиная с 1 мкМ. Перед началом реакции аденозинтрифосфат (АТФ), белок FGFR1 и соединения

предварительно инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре, и белок FGFR3 и соединения предварительно инкубировали на льду в течение 15 минут. Реакции проводили в течение 30 мин при 30 °С. Планшеты гасили добавлением смеси антитела анти-ТК криптата /стрептавидина-XL665. Через 1 час в останавливающем растворе выполняли считывание планшетов с помощью считывающего устройства для планшетов Envision ((Perkin Elmer) (пр. фильтр 320 нм и Em1 665 нм/Em2 615 нм)).

Отношения преобразовывали в процент контроля (РОС) с использованием логометрического коэффициента излучения. Стопроцентный РОС определяли без тестируемого соединения, и 0 РОС определяли в присутствии 1 мкМ соответствующего контрольного ингибитора. 4-параметрическая логистическая кривая соответствовала значениям РОС в зависимости от концентрации соединения, и значение IC₅₀ представляло собой точку, в которой кривая наилучшего соответствия пересекала 50 РОС.

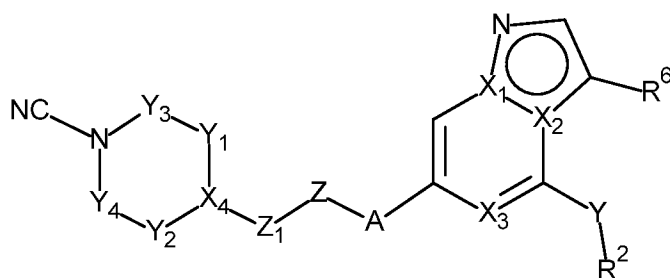
В описанных выше анализах все соединения из примеров 1–160, 165–275, 280, 281 и 287–298 демонстрировали значения IC₅₀ менее 350 нМ для FGFR3.

В описанных выше анализах все соединения из примеров 13, 21, 22, 24, 26, 41, 43, 45, 47, 48, 49, 51, 53, 61, 63, 68, 75, 77, 79, 94, 99, 142, 152, 154, 155, 156, 157, 169, 170, 171, 173, 179, 183, 189, 195, 201, 208, 209, 212, 215, 222, 225, 226, 228, 233, 245, 257, 264, 274, 280, 281, 291, 292 и 297 демонстрировали значения IC₅₀ менее 100 нМ FGFR3 и являлись по меньшей мере в 3 раза более селективными в отношении FGFR3, чем в отношении FGFR1.

В описанных выше анализах все соединения из примеров 21, 22, 24, 26, 41, 43, 45, 47, 48, 49, 51, 53, 61, 63, 68, 79, 94, 99, 152, 154, 155, 156, 157, 169, 170, 171, 173, 179, 183, 189, 195, 201, 208, 209, 212, 215, 222, 226, 228, 245, 257, 280, 281, 291, 292 и 297 демонстрировали значения IC₅₀ менее 50 нм для FGFR3 и являлись по меньшей мере в 10 раз более селективными в отношении FGFR3, чем в отношении FGFR1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



где

A представляет собой пиразол, триазол, тиadiaзол или оксадиазол, замещенные R¹ и R^{1A},

R¹ представляет собой водород или C₁–C₃ алкил;

R^{1A} представляет собой водород, галоген, CN или C₁–C₃ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и OCH₃;

X₁ и X₂ независимо выбраны из N и C, причем, когда один из X₁ или X₂ представляет собой N, другой представляет собой C;

X₃ представляет собой N или CH;

X₄ представляет собой N или C–R⁹;

Y представляет собой NH, O, S или связь;

Y₁ представляет собой связь, CHR⁷, CH₂–CHR⁷, CHR⁷–CH₂, CF₂, CH₂–CF₂ или CF₂–CH₂;

Y₂ представляет собой связь, CHR³, CH₂–CHR³, CHR³–CH₂, CF₂, CH₂–CF₂ или CF₂–CH₂;

Y₃ представляет собой CR⁴R⁵ или CF₂;

Y₄ представляет собой CR³R⁴ или CF₂;

Z представляет собой связь, CHR^{9A}, CR⁴R^{4A}, CR⁴R^{4A}–CH₂, CH₂–CR⁴R^{4A}, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло(1.1.1)пентан, бицикло(2.1.1)гексан, азетидин, пирролидин или пиперидин;

Z₁ представляет собой связь, когда Z представляет собой связь, CR⁴R^{4A}, CR⁴R^{4A}–CH₂, CH₂–CR⁴R^{4A}, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло(1.1.1)пентан, бицикло(2.1.1)гексан, азетидин, пирролидин или пиперидин, или Z₁ представляет собой CH₂ или CH₂–CH₂, когда Z представляет собой CHR^{9A};

Z₂ представляет собой связь, C(O), SO₂ или –NR⁴C(O);

Z₃ представляет собой связь, C(O), SO₂ или –NR⁴C(O);

R^2 представляет собой C_1-C_5 алкил или R^8 , где C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN;

R^3 представляет собой водород, F, OH, OCH_3 , C_1-C_3 алкил, циклопропил, или один R^3 конденсирован с R^5 или R^7 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{4A} представляет собой водород, галоген, OH или C_1-C_3 алкил;

R^5 представляет собой водород, F, OH, OCH_3 , C_1-C_3 алкил, циклопропил либо конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^6 представляет собой водород, галоген, C_1-C_5 алкил, CN, 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, причем 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, метила, галогенметила, OH или OCH_3 , и при этом C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и OCH_3 ;

R^7 представляет собой водород, F, OH, OCH_3 , C_1-C_3 алкил или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 , CH_2-CH_2 или CH_2OCH_2 ;

R^8 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил;

R^9 представляет собой водород, C_1-C_3 алкил или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^{10} представляет собой 3-6-членный циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{11} представляет собой C_1-C_4 алкил, NH_2 , NHC_1-C_3 алкил, NHC_3-C_5 циклоалкил или $N(C_1-C_3 \text{ алкил})_2$, где C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN;

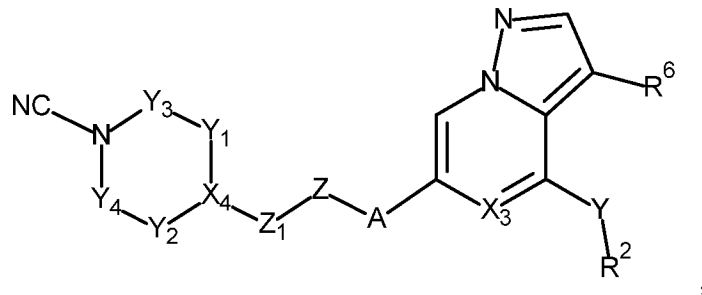
R^{12} представляет собой C_1-C_4 алкил, C_3-C_5 циклоалкил, NH_2 , NHC_1-C_3 алкил, NHC_3-C_5 циклоалкил или $N(C_1-C_3 \text{ алкил})_2$, где C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ; и

R^8 , R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , CN , $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила и $-Z_3-R^{12}$, где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

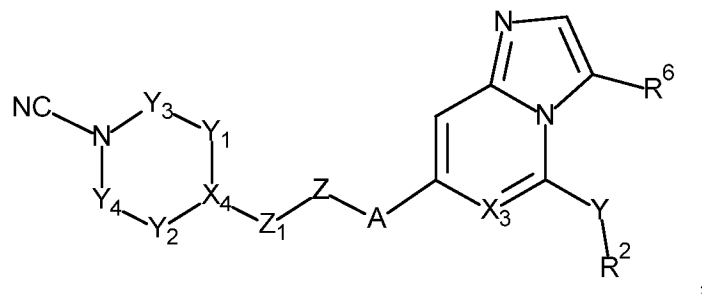
2. Соединение по п. 1, в котором X_1 представляет собой C , и X_2 представляет собой N ; или X_1 представляет собой N , и X_2 представляет собой C .

3. Соединение по п. 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1 формулы:

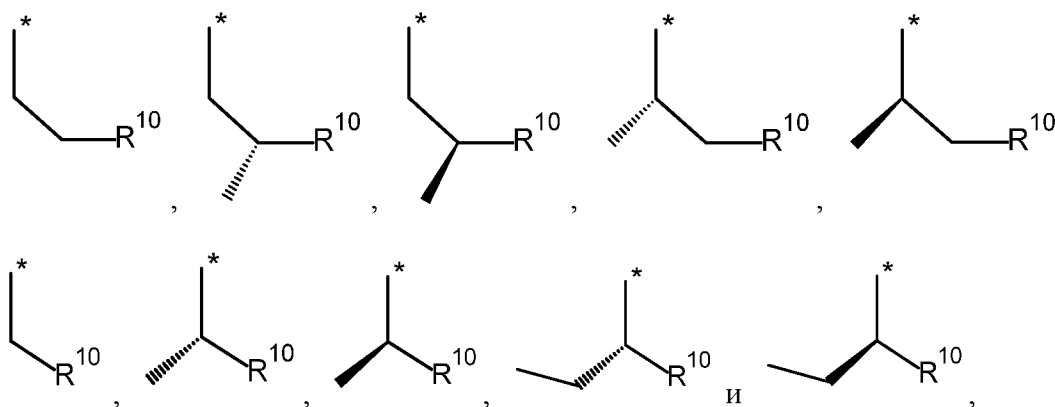


или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, в котором X_3 представляет собой CH , или его фармацевтически приемлемая соль.

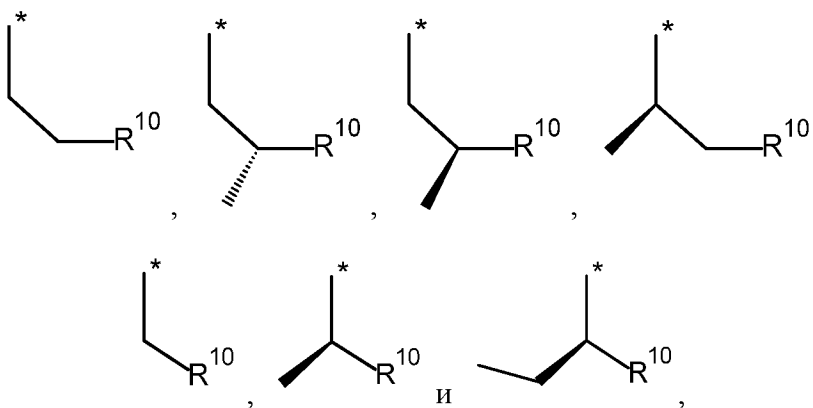
6. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором R^{1A} представляет собой водород или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и OCH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором R^{1A} представляет собой водород или CH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.
8. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором R^{1A} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединение по любому из пп. 1–8, в котором R^9 представляет собой водород или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение по любому из пп. 1–9, в котором R^6 представляет собой CN , F , Cl , CH_3 , CF_3 или циклопропил, или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по п. 10, в котором R^6 представляет собой CN , F или Cl , или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по любому из пп. 1–11, в котором A представляет собой пиразол или триазол, замещенный R^1 и R^{1A} , или его фармацевтически приемлемая соль.
13. Соединение по п. 12, в котором A представляет собой триазол, замещенный R^1 и R^{1A} , или его фармацевтически приемлемая соль.
14. Соединение по любому из пп. 1–13, в котором Z представляет собой связь, циклобутил, бицикло(1.1.1)пентан, бицикло(2.1.1)гексан, азетидин или пиперидин, или его фармацевтически приемлемая соль.
15. Соединение по п. 14, в котором Z представляет собой связь, циклобутил, азетидин или пиперидин, или его фармацевтически приемлемая соль.
16. Соединение по любому из пп. 1–15, в котором R^2 представляет собой C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , CN , оксо, $-OC_1-C_4$ алкила, $-OC_3-C_5$ циклоалкила, $-Z_2-R^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , OCH_3 , метиламина, N,N -диметиламина и CN , или его фармацевтически приемлемая соль.
17. Соединение по любому из пп. 1–15, в котором R^2 выбран из



которые необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{OC}_3-\text{C}_5$ циклоалкила, $-\text{Z}_2-\text{R}^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 17, в котором R^2 выбран из:



которые необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, оксо, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{OC}_3-\text{C}_5$ циклоалкила, $-\text{Z}_2-\text{R}^{11}$ и R^{10} , где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, OCH_3 , метиламина, N,N-диметиламина и CN, где * указывает точку присоединения к Y, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из п. 17–18, в котором R^2 необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из F, OH, CN, оксо, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OC}_3$ циклоалкила, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по любому из пп. 1–19, в котором R^{10} представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A} , или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из пп. 1–19, в котором R^{10} представляет собой 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A} , или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из пп. 1–21, в котором R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ алкила, $-\text{OC}_3-\text{C}_5$ циклоалкила и $-\text{Z}_3-\text{R}^{12}$, где C_1-C_4 алкил и C_3-C_5 циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо

выбранными из галогена, OH, OCH₃, метиламина, N,N-диметиламина и CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из пп. 1–21, в котором R¹⁰ и R^{8A} необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из F, Cl, CN, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, –OCH₃, –C(O)NH₂ и –S(O)₂CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из пп. 1–23, в котором Y₁ представляет собой связь, CHR⁷, CH₂–CHR⁷ или CHR⁷–CH₂, где R⁷ выбран из водорода, F, OH и CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

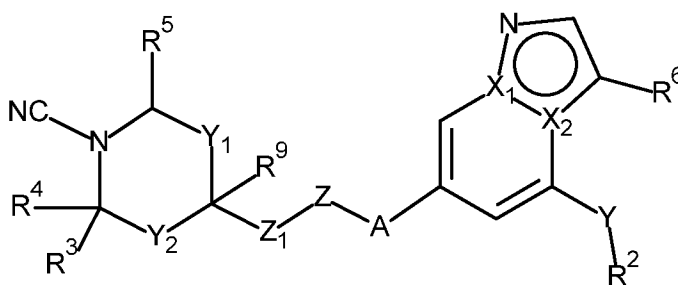
25. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором Y₂ представляет собой связь, CHR³, CH₂–CHR³ или CHR³–CH₂, где R³ выбран из водорода, F, OH и CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по любому из пп. 1–25, в котором Y₃ представляет собой CR⁴R⁵ или CF₂, где R⁴ представляет собой водород или CH₃, и R⁵ представляет собой водород, F, OH или CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по любому из пп. 1–25, в котором Y₃ представляет собой CR⁴R⁵, где R⁴ представляет собой водород, и R⁵ конденсирован с одним R³ с образованием CH₂, CH₂–CH₂ или CH₂OCH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по любому из пп. 1–27, в котором Y₄ представляет собой CR³R⁴ или CF₂, где R⁴ представляет собой водород или CH₃, и R³ представляет собой водород, F, OH или CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п. 1 формулы:



где

A представляет собой пиразол, триазол, тиadiaзол или оксадиазол, которые необязательно замещены R¹;

R¹ представляет собой C₁–C₃ алкил;

X₁ и X₂ независимо выбраны из N и C, причем, когда один из X₁ или X₂ представляет собой N, другой представляет собой C;

Y представляет собой NH, O или связь;

Y_1 представляет собой связь, CHR^7 , CH_2-CHR^7 или CHR^7-CH_2 ;

Y_2 представляет собой связь, CH_2 , CF_2 , CHR^3 , CH_2-CHR^3 или CHR^3-CH_2 ;

Z представляет собой связь, CHR^{9A} , азетидин, пирролидин или пиперидин;

Z_1 представляет собой связь, когда Z представляет собой связь, азетидин, пирролидин или пиперидин, или Z_1 представляет собой CH_2 или CH_2-CH_2 , когда Z представляет собой CHR^{9A} ;

R^2 представляет собой C_1-C_5 алкил или R^8 , где C_1-C_5 алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} ;

R^3 представляет собой водород, C_1-C_3 алкил, или один R^3 конденсирован с R^5 или R^7 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^4 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^5 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^6 представляет собой водород, CH_3 , CN, Cl или F;

R^7 представляет собой водород или конденсирован с одним R^3 с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

R^8 представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил;

R^9 представляет собой водород или конденсирован с R^{9A} с образованием CH_2 или CH_2-CH_2 ;

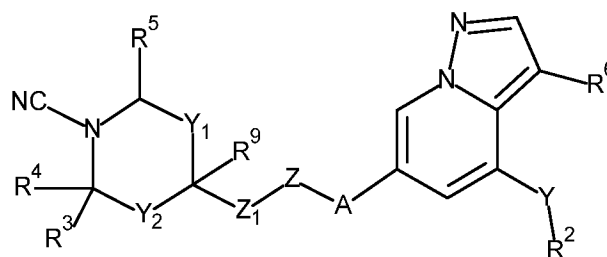
R^{10} представляет собой 3–6-членный циклоалкил, 5–6-членный гетероциклоалкил, 5–6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с или замещенный R^{8A} ; и

R^8 , R^{10} и R^{8A} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, метила, галогенметила, метокси, этила, этокси, метиламина, $S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, N,N-диметиламина и $C(O)N,N$ -диметиламина;

или его фармацевтически приемлемая соль.

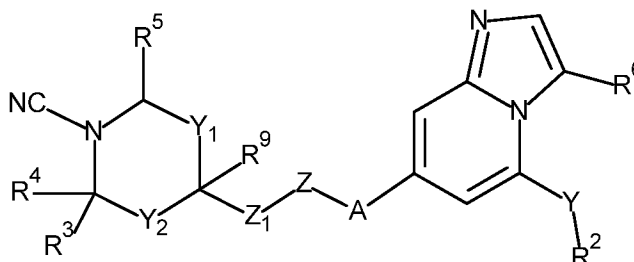
30. Соединение по п. 29, в котором X_1 представляет собой C, и X_2 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, и X_2 представляет собой C.

31. Соединение по п. 29 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п. 29 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по любому из пп. 29–32, в котором А представляет собой пиразол или триазол, необязательно замещенный R^1 , или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п. 33, в котором А представляет собой триазол, необязательно замещенный R^1 , или его фармацевтически приемлемая соль.

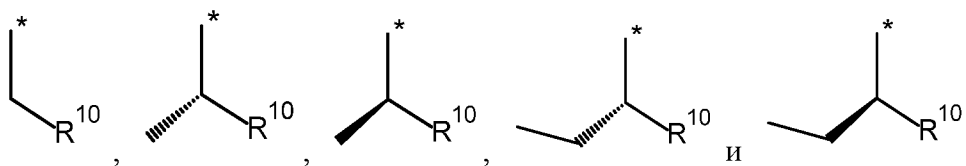
35. Соединение по любому из пп. 1–34, в котором R^1 представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по любому из пп. 1–35, в котором Y представляет собой NH или O, или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п. 36, в котором Y представляет собой O, или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение по любому из пп. 29–37, в котором R^2 представляет собой C_1 – C_3 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из OH, метокси, галогенметила и R^{10} , или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 37, в котором R^2 выбран из:



которые необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из ОН, CF₃ и метокси, где * указывает точку присоединения к Y, или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение по любому из пп. 29–39, в котором R¹⁰ представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкил или 5–6-членный гетероарил, необязательно конденсированный с R^{8A}, или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 40, в котором R¹⁰ представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкил или 5–6-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по п. 40, в котором R¹⁰ представляет собой 5–6-членный гетероарил, или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение по любому из пп. 1–42, в котором R⁶ представляет собой CN или Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п. 43, в котором R⁶ представляет собой CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по п. 43, в котором R⁶ представляет собой Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по любому из пп. 1–45, в котором Z представляет собой связь, азетидин или пиперидин, или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по любому из пп. 1–46, в котором Z₁ представляет собой связь, или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по любому из пп. 1–45, в котором Z представляет собой CHR^{9A}, Z₁ представляет собой CH₂, и R⁹ конденсирован с R^{9A} с образованием CH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение по любому из пп. 29–48, в котором R³ и R⁴ представляют собой водород или CH₃, или его фармацевтически приемлемая соль.

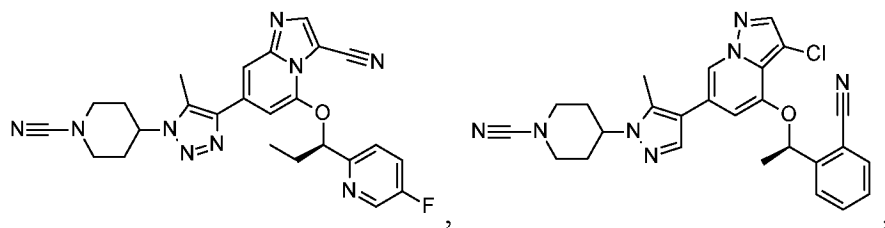
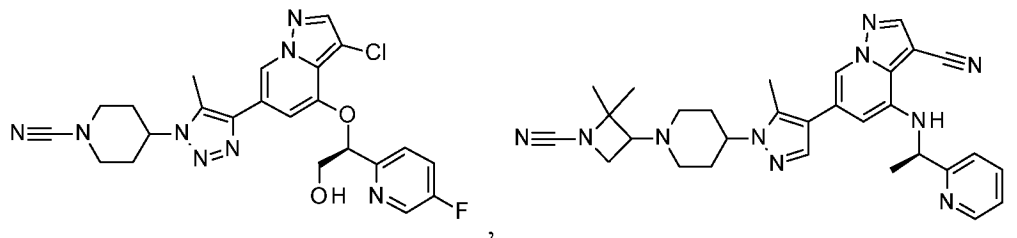
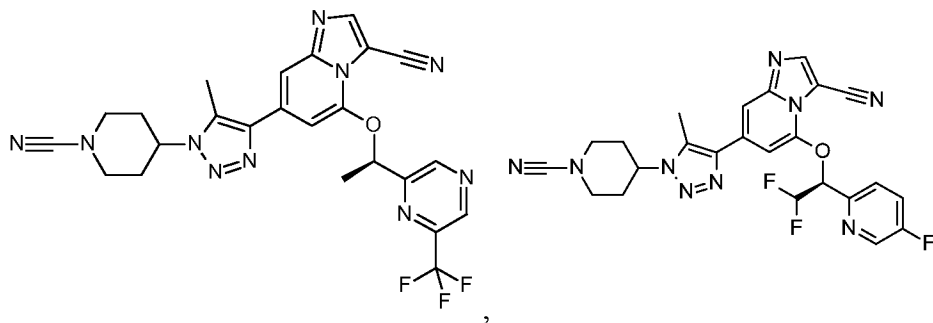
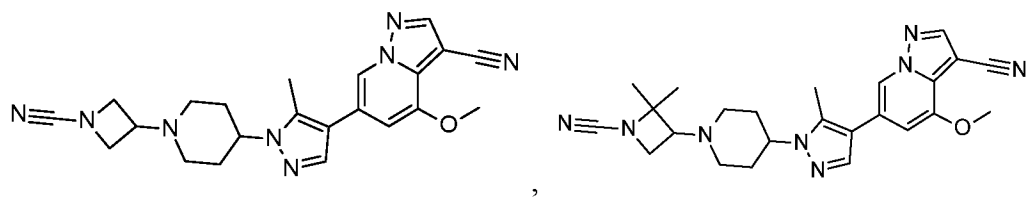
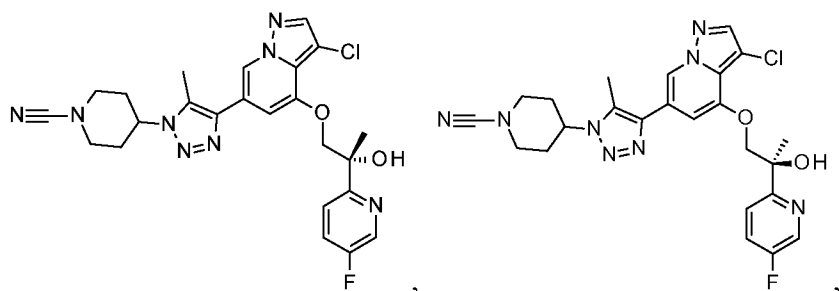
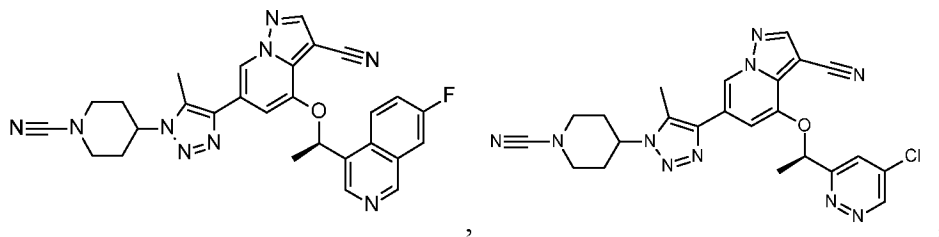
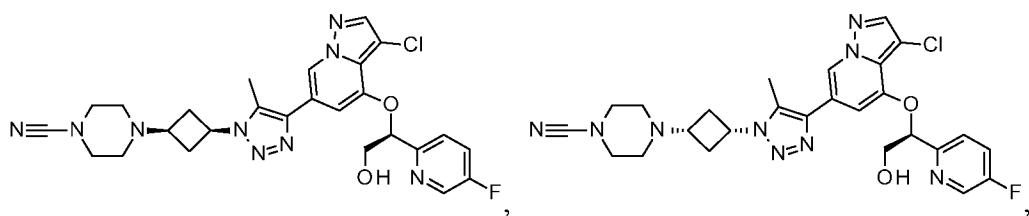
50. Соединение по любому из пп. 29–49, в котором R⁵ представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

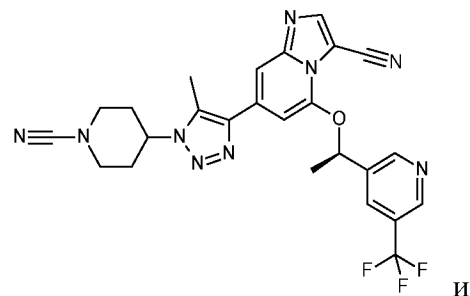
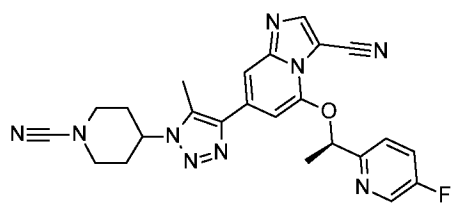
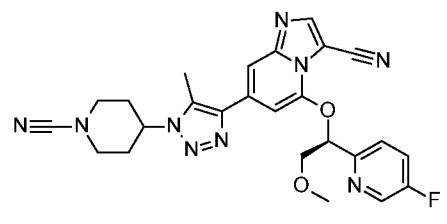
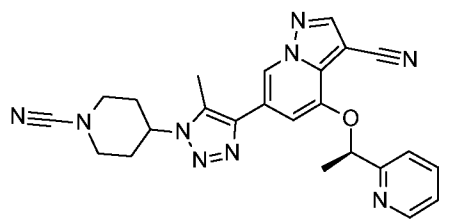
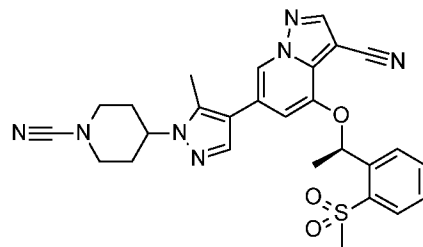
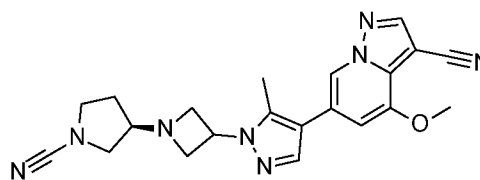
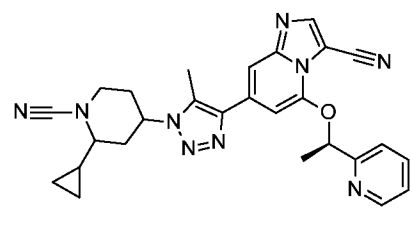
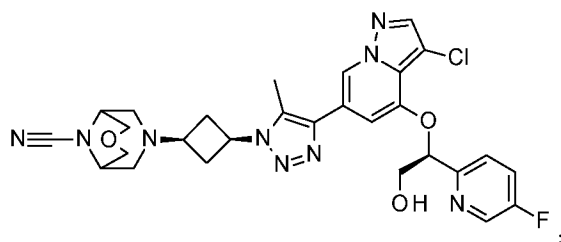
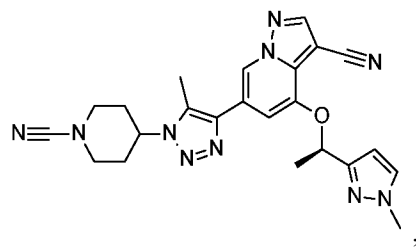
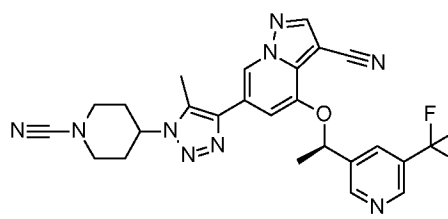
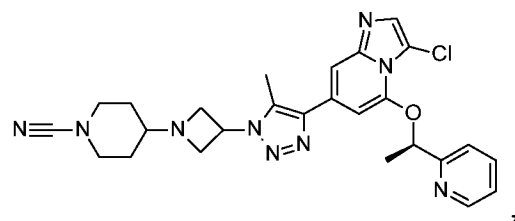
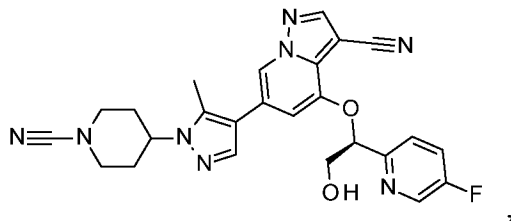
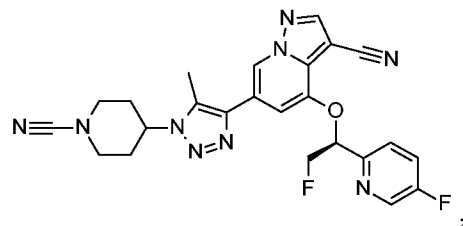
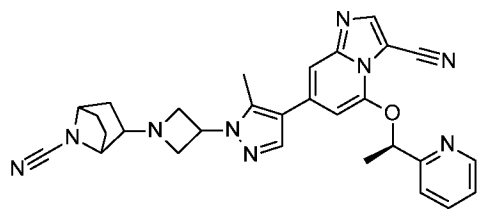
51. Соединение по любому из пп. 29–49, в котором R⁵ конденсирован с одним R³ с образованием CH₂–CH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение по любому из пп. 29–51, в котором Y₁ представляет собой связь или CH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

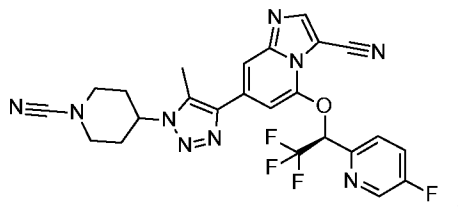
53. Соединение по любому из пп. 29–52, в котором Y₂ представляет собой связь или CH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





H



или его фармацевтически приемлемая соль.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–52 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

56. Способ лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ по п. 56, в котором лечение представляет собой лечение рака, и рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, инвазивного протокового рака молочной железы, инвазивного долькового рака молочной железы, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака уротелия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, рака верхних мочевых путей, уротелиального рака верхних мочевых путей, рака уретры, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой и прямой кишок, множественной миеломы, рака печени, меланомы, меланомы кожи, рака головы и шеи, рака ротовой полости, рака щитовидной железы, рака почки, рака почечной лоханки, глиобластомы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников и тестикулярного рака.

58. Способ по п. 57, в котором лечение представляет собой лечение рака, и рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, инвазивного протокового рака, инвазивного долькового рака, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака уротелия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, рака верхних мочевых путей, уротелиального рака верхних мочевых путей и глиобластомы.

59. Способ по п. 58, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

60. Способ по любому из пп. 56–59, в котором рак представляет собой FGFR3-ассоциированный рак.

61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–54 для применения в терапии.

62. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–54 для применения при лечении системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.

63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 62, причем рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, инвазивного протокового рака молочной железы, инвазивного долькового рака молочной железы, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака уротелия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, рака верхних мочевых путей, уротелиального рака верхних мочевых путей, рака уретры, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой и прямой кишок, множественной миеломы, рака печени, меланомы, меланомы кожи, рака головы и шеи, рака ротовой полости, рака щитовидной железы, рака почки, рака почечной лоханки, глиобластомы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников и тестикулярного рака.

64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 62, причем рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, инвазивного протокового рака, инвазивного долькового рака, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака уротелия, рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, рака верхних мочевых путей, уротелиального рака верхних мочевых путей и глиобластомы.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 62, причем рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, уротелиального рака мочевого пузыря, немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

66. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака по любому из пп. 61–65, причем рак представляет FGFR3-ассоциированный рак.

67. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–54 для производства лекарственного препарата для лечения системного склероза, фиброза, фиброза легких, ахондроплазии, танатофорной дисплазии, тяжелой ахондроплазии с задержкой развития и черным акантозом (SADDAN), синдрома Мюнке или рака.