

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048232

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.11.11

(21) Номер заявки

202391213

(22) Дата подачи заявки

2021.10.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛОПИРИДИНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

(31) 63/093,463

(32) 2020.10.19

(33) US

(43) 2023.06.09

(86) PCT/US2021/055340

(87) WO 2022/086828 2022.04.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(56) WO-A1-2018148626

WO-A1-2019089442

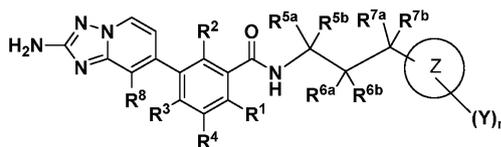
(72) Изобретатель:

Луо Гуанглин, Чен Джи, Дзирба
Кэролин Дайан, Френнессон Дэвид Б.,
Го Цзюньцин, Харт Эми С., Ху
Ксируи, Мертзман Майкл Е., Паттон
Мэттью Рейсер, Ши Цзяньлянь,
Спергель Стивен Х., Венаблс Брайан
Ли, Ву Йонг-Джин, Сяо Зили, Янг
Майкл Г. (US)

(74) Представитель:

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

(57) Соединения, характеризующиеся формулой (I), и их энантиомеры, диастереоизомеры, стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли



(I)

применимы в качестве модуляторов киназ, включая модулирование RIPK1. Значения всех переменных определены в настоящем документе.

B1

048232

048232

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

По данной заявке испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) относительно предварительной заявки на патент США № 63/093,463, поданной 19 октября 2020 года, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ.

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют взаимодействующие с рецепторами протеинкиназы, и способы их получения и применения. Более определенно, настоящее изобретение относится к триазолопиридинильным соединениям в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Апоптоз и некроз представляют собой два различных механизма смерти клеток. Апоптоз представляет собой строго регулируемый процесс с вовлечением семейства каспаз из числа цистеинпротеаз и характеризуется уменьшением размера клеток, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. В отличие от него, некроз ассоциируется с набуханием клеток и органелл и разрывом плазматической мембраны, с происходящим в результате высвобождением внутриклеточного содержимого и вторичным воспалением (Kroemer et al., (2009) *Cell Death Differ* 16:3-11). Некроз считался пассивной, нерегулируемой формой смерти клеток; однако недавно полученные факты указывают на то, что некроз отчасти может быть индуцирован регулируемыми путями передачи сигналов, такими как пути, опосредованные взаимодействующими с рецепторами протеинкиназами (RIPK), в особенности в условиях, когда каспазы заингибированы или не могут быть эффективно активированы (Golstein P & Kroemer G (2007) *Trends Biochem. Sci.* 32:37-43; Festjens et al. (2006) *Biochim. Biophys. Acta* 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция Fas и TNFR семейства рецепторов доменов смерти (DR) опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством активации внешнего каспазного каскада. Кроме того, у определенных клеток, дефицитных по каспазе-8 или обработанных панкаспазным ингибитором Z-VAD, стимуляция рецепторов доменов смерти (DR) вызывает зависимость от взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1) запрограммированную смерть клеток по типу некроза вместо апоптоза (Holler et al. (2000) *Nat. Immunol.* 1:489-495; Degterev et al. (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4:313-321). Такой новый механизм смерти клеток называется "запрограммированный некроз" или "некроптоз" (Degterev et al., (2005) *Nat Chem Biol* 1:112-119).

Триггером некроптоза может служить целый ряд механизмов, включая активацию рецепторов TNF, вовлечение Toll-подобных рецепторов, генотоксический стресс и вирусную инфекцию. После воздействия различных стимулов сигнальный путь, который приводит к некроптозу, зависит от киназной активности RIPK1 и RIPK3 (He et al., (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho et al., (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) *Science* 325:332-336).

Дисрегуляция сигнального пути некроптоза была связана с воспалительными заболеваниями, такими как некроз макрофагов при развитии атеросклероза, индуцированное вирусами воспаление, синдром системного воспалительного ответа и индуцированное этанолом повреждение печени, нейродегенерация, такая как отслоение сетчатки, ишемия, амиотрофический боковой склероз (ALS), болезнь Гоше и AAV (ANCA-ассоциированный васкулит) (Trichonas et al., (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) *Cell Rep.* 3, 200-210; Cho et al., (2009) *Cell*, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) *Immunity* 35, 908-918; Roychowdhury et al., *Hepatology* 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) *Nature* 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) *Sci. Signalling* 3, 1-8; Zhang et al., (2010) *Cellular & Mol. Immunology* 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) *Genes Dev.* 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) *Science* 353, 603-608; Vitner et al., (2014) *Nature Med.* 20, 204-208) (Schreiber et al., (2017) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, E9618-E9625).

Эффективный селективный низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 мог бы блокировать RIPK1-зависимую провоспалительную передачу сигнала, обеспечивая тем самым терапевтическую эффект при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или разрегулированной киназной активностью RIPK1.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым триазолопиридинильным соединениям, включая их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые применимы в качестве ингибиторов RIPK1. В качестве альтернативы, соединения могут быть применимы в качестве пролекарства ингибитора RIPK1.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться при лечении и/или профилактике состояний, ассоциированных с aberrантной активностью RIPK1.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться для производства лекарственных-

го препарата для лечения и/или профилактики состояния, ассоциированного с aberrантной активностью RIPK1.

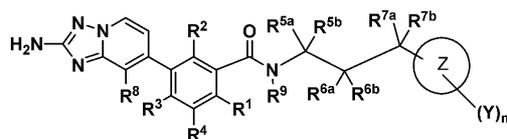
Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, по меньшей мере отчасти опосредованных RIPK1, включая воспалительные заболевания, ишемию, нейродегенерацию и болезнь Гоше, причем указанный способ включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту соединения согласно настоящему изобретению, описанного выше.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться по отдельности, в комбинации с другими соединениями согласно настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно с одним - двумя, другими средствами.

Указанные и другие характерные черты настоящего изобретения будут изложены в развернутом виде по мере последующего раскрытия.

Подробное раскрытие вариантов осуществления настоящего изобретения

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам



(I)

где

R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил или C_{1-3} дейтероалкил;

R^4 представляет собой H или F;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{5a} и R^{5b} объединены с формированием циклопропила;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C_{1-3} алкил или C(O)-4-фторфенил;

в качестве альтернативы, R^{6a} и R^{6b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила или оксетанила;

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, OP(O)(OR)₂, OC(O)NH₂, NH₂, F, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, OCD₃ или C_{1-3} галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила или оксетанила;

R представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^8 представляет собой H, F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} дейтероалкил или C_{1-3} дейтероалкокси;

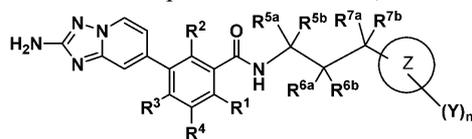
R^9 представляет собой H или CH₃;

кольцо Z представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота, циклогексил, циклопентил или циклобутил;

Y представляет собой F, Cl, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, CN, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, C(O)OCH₃ или C≡CH;

n равен 0, 1, 2 или 3.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам



(II)

где

R^1 представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} дейтероалкил, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил или C_{1-3} дейтероалкил;

R^4 представляет собой H или F;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F или C_{1-3} алкил;

в качестве альтернативы, R^{6a} и R^{6b} представляют собой =O или объединены с формированием цик-

лопропила или оксетанила;

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, OP(O)(OR)₂, F, C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила или оксетанила;

R представляет собой H или C₁₋₃алкил;

кольцо Z представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота, циклогексил или циклопентил;

Y представляет собой F, Cl, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, CN или C₁₋₃галогеналкил;

n равен 0, 1, 2 или 3.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 представляет собой H, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃дейтероалкил, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой H, галоген или C₁₋₃алкил или C₁₋₃дейтероалкил;

R^4 представляет собой H или F;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F или C₁₋₃алкил;

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила или оксетанила;

кольцо Z представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота, циклогексил или циклопентил;

Y представляет собой F, Cl, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, CN или C₁₋₃галогеналкил;

n равен 0, 1 или 2.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 представляет собой H, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃дейтероалкил, C₁₋₃дейтероалкокси, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой H, галоген или C₁₋₃алкил или C₁₋₃дейтероалкил;

R^4 представляет собой H или F;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F или C₁₋₃алкил;

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C₁₋₃алкил или C₁₋₃галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила или оксетанила;

кольцо Z представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота, циклогексил или циклопентил;

Y представляет собой F, Cl, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, CN или C₁₋₃галогеналкил;

n равен 0, 1 или 2.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^1 представляет собой H, C₁₋₂алкил, C₁₋₂алкокси, CD₃, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой H, галоген или C₁₋₂алкил;

R^4 представляет собой H или F;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C₁₋₂алкил или C₁₋₂галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, F или C₁₋₂алкил;

каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C₁₋₂алкил или C₁₋₂галогеналкил;

в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропила;

Y представляет собой F, Cl, C₁₋₂алкил, C₁₋₂алкокси, CN или C₁₋₂галогеналкил;

n равен 0, 1 или 2.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

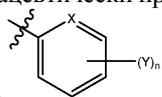
R^1 представляет собой H, C₁₋₂алкил, C₁₋₂алкокси, CD₃, галоген или циклопропил;

R^2 представляет собой H или галоген;

- R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-2} -алкил;
 R^4 представляет собой H или F;
каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-2} -алкил или C_{1-2} -галогеналкил;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, F или C_{1-2} -алкил;
каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C_{1-2} -алкил, C_{1-2} -дейтероалкил или C_{1-2} -галогеналкил;
в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропил;
- Y представляет собой F, Cl, C_{1-2} -алкил, C_{1-2} -алкокси, CN или C_{1-2} -галогеналкил;
n равен 0, 1 или 2.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где кольцо Z представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где кольцо Z представляет собой циклогексил или циклопентил.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где
 R^1 представляет собой C_{1-2} -алкил, C_{1-2} -дейтероалкил, C_{1-2} -галогеналкил или галоген;
 R^2 представляет собой H или галоген;
 R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-2} -алкил;
 R^4 представляет собой H или F;
каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-2} -алкил или C_{1-3} -галогеналкил;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, дейтерий, F или C_{1-3} -алкил;
каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, дейтерий, OH, F, C_{1-4} -алкил или C_{1-3} -галогеналкил;
в качестве альтернативы, R^{7a} и R^{7b} представляют собой =O или объединены с формированием циклопропил Y представляет собой F, Cl, C_{1-2} -алкил, CN или C_{1-2} -галогеналкил;
n равен 0, 1 или 2.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где
 R^1 представляет собой Cl или CH_3 ;
 R^2 представляет собой H или F;
 R^3 представляет собой H или F;
 R^4 представляет собой H;
каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой H;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или F;
один из R^{7a} и R^{7b} представляет собой H, а другой представляет собой OH;
Y представляет собой F или Cl;
n равен 0, 1 или 2.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где
 R^1 представляет собой Cl или CH_3 ;
 R^2 представляет собой H или F;
 R^3 представляет собой H или F;
 R^4 представляет собой H;
каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой H;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или F;
один из R^{7a} и R^{7b} представляет собой H, CH_3 или CD_3 ; а другой представляет собой OH;
Y представляет собой F или Cl;
n равен 0, 1 или 2.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где
каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой H;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или F;
один из R^{7a} и R^{7b} представляет собой H, а другой представляет собой OH.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где
каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой H;
каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или F;
один из R^{7a} и R^{7b} представляет собой H, CH_3 или CD_3 ; а другой представляет собой OH.
- Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам,

таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где один из R^{7a} и R^{7b} представляет собой H, а другой представляет собой $OP(O)(OR)_2$; и R представляет собой H или C_{1-3} алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где



кольцо Z представляет собой ;
X представляет собой CH, N или C-Y.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

кольцо Z представляет собой пиридинил.

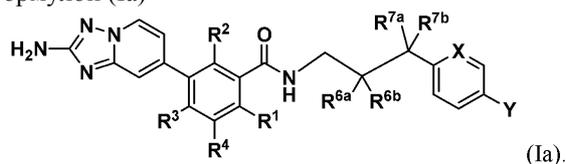
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

кольцо Z представляет собой фенил.

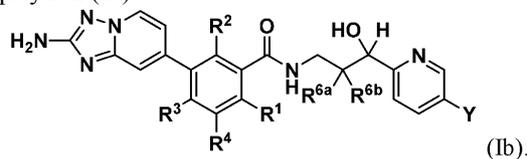
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или (II) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

кольцо Z представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил.

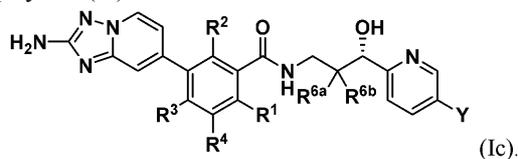
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Ia)



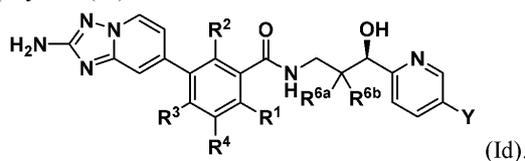
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Ib)



Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Ic)

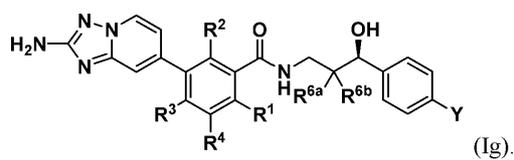
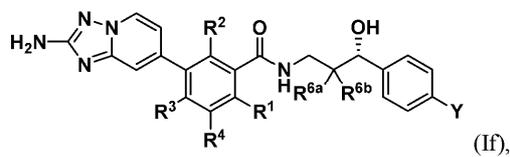
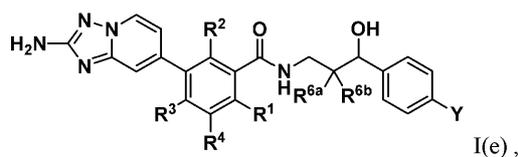


Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Id)

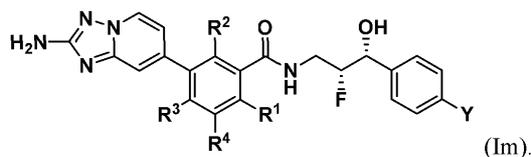
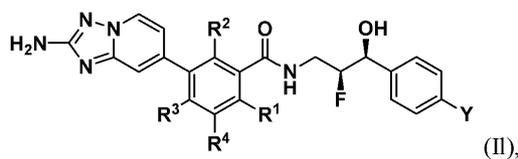
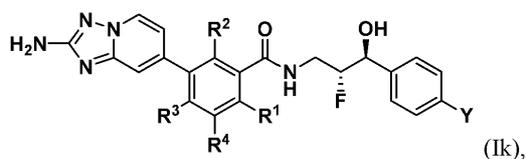
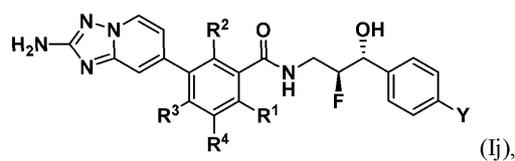
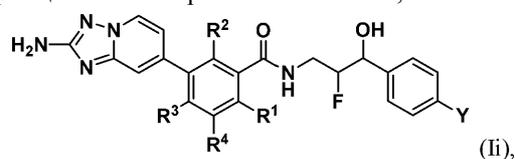


Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где R^8 представляет собой H; и R^9 представляет собой H.

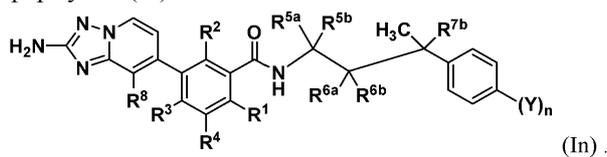
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где



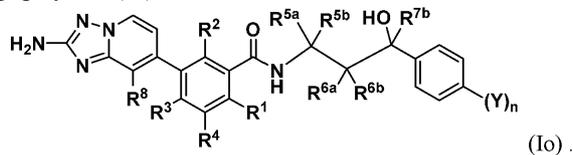
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где



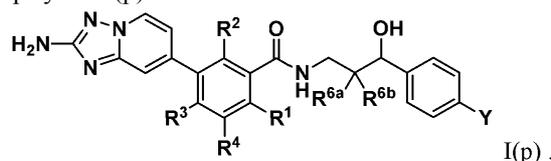
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (In)



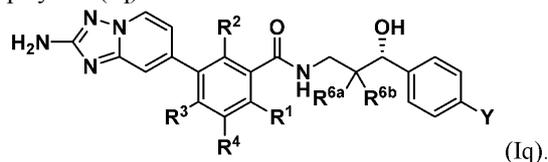
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Io)



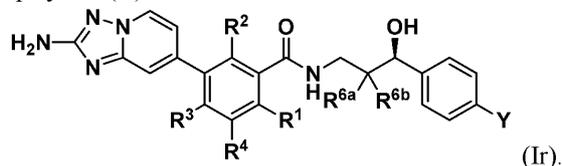
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой I(p)



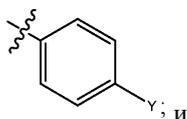
Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Iq)



Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (Ir)



Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где



кольцо Z представляет собой
Y представляет собой Cl или F.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{5a} и R^{5b} представляют собой H или дейтерий;

R^{6a} представляет собой F, и R^{6b} представляет собой H или F;

R^{7a} представляет собой OH, и R^{7b} представляет собой H, CH_3 , или CD_3 .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{5a} и R^{5b} представляют собой H или дейтерий;

R^{6a} представляет собой F, и R^{6b} представляет собой F;

R^{7a} представляет собой OH, и R^{7b} представляет собой H или CH_3 .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{5a} и R^{5b} представляют собой H;

R^{6a} представляет собой F, и R^{6b} представляет собой H;

R^{7a} представляет собой OH, и R^{7b} представляет собой H, CH_3 или CD_3 .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{5a} и R^{5b} представляют собой H;

R^{6a} представляет собой F, и R^{6b} представляет собой H;

R^{7a} представляет собой OH, и R^{7b} представляет собой H, CH_3 или CD_3 .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^1 представляет собой CH_3 , CD_3 , CF_3 или Cl;

R^2 представляет собой F;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{6a} и R^{6b} представляют собой F;

R^1 представляет собой CH_3 , CD_3 , CF_3 , или Cl;

R^2 представляет собой F;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H; и

Y представляет собой Cl или F.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение характеризуется формулой (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq) или (Ir) и где

R^{6a} представляет собой H, и R^{6b} представляет собой F;

R^1 представляет собой CH_3 , CD_3 , CF_3 или Cl;

R^2 представляет собой F;

R^3 представляет собой H;

R^4 представляет собой H; и

Y представляет собой Cl или F.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение выбрано из примеров.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, применимым при лечении заболеваний, связанных с модулированием киназ, включая модулирование взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы, такой как RIPK1, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний, связанных с модулированием киназ, включая модулирование взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы, такой как RIPK1, включающим в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и фиброзирующих заболеваний, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, псориаз, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или ишемию/реперфузию.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, неоваскуляризации глаз и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (SLE), псориазического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), миастении гравис, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата,

сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезней холодных и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолитического уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических нейропатий, обыкновенной пузырчатки и астмы, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или ишемии/реперфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из макрофагального некроза при развитии атеросклероза, вирусиндуцированного воспаления, синдрома системной воспалительной реакции и индуцированного этанолом повреждения печени, нейродегенерации, такой как отслоение сетчатки, дегенерации сетчатки, влажной и сухой формы возрастной макулярной дегенерации (AMD), ишемии, амиотрофического латерального склероза (ALS), NASH и болезни Гоше.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA) сердечной недостаточности и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и псориаза. Согласно другому варианту осуществления, состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из неалкогольного стеатогепатита (NASH) или ишемии/реперфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления, соединения формулы (I) выбраны из иллюстративных примеров или комбинаций иллюстративных примеров или других вариантов осуществления, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений согласно настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, изотопов, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для производства лекарственного средства для лечения злокачественных опухолей, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его существа или существенных особенностей. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления согласно настоящему изобретению, отмеченные в настоящем документе. Следует понимать, что с целью описания дополнительных вариантов осуществления абсолютно все варианты осуществления согласно настоящему изобретению могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый вариант осуществления. Кроме того подразумевается, что с целью описания дополнительного варианта осуществления любой элемент варианта осуществления подлежит комбинированию абсолютно со всеми другими элементами из любого варианта осуществления.

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем раскрытии и прилагаемой формуле изобретения. Если не указано иное, то начальное определение, предусмотренное для группы или термина в настоящем документе, относится к такой группе или термину по ходу изложения раскрытия и формулы изобретения, по отдельности или как часть другой группы.

Если особым образом не указано иное, то ссылки, приведенные в единственном числе, также могут включать в себя ссылки на множественное число. Например, ссылки на неопределенные формы единственного числа могут относиться либо к одному, либо к одному или нескольким элементам.

Если любая переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа представлена как замещенная $0-2 R^3$, то упомянутая груп-

па может быть необязательно замещена группами R^3 в количестве до двух, и в каждом случае R^3 независимо выбрана из определения R^3 . Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если не указано иное, то любой атом углерода или гетероатом с незаполненными валентностями считается содержащим атомы водорода, достаточные для заполнения валентностей.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель указан без обозначения атома, через который такой заместитель связан с оставшейся частью соединения представленной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, когда на соединениях согласно настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть преобразованы до N-оксидов путем обработки окислителем (например, МСРВА и/или пероксидом водорода) с получением других соединений согласно настоящему изобретению. Таким образом, считается, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный атом азота, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

В соответствии с общепринятым в данной области техники условным обозначением, в представленных в настоящем документе структурных формулах  используют для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к базовой структуре или структуре основной цепи.

Черта "-", которая не расположена между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединен через атом углерода.

Термин "необязательно замещенный" применительно к конкретному фрагменту соединения формулы (I) (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", определенный ниже. Специалистам в данной области техники следует понимать, что применительно к любой группе, содержащей один или несколько заместителей, введение в такие группы любого заместителя или паттерна заместителей, которые стерически невозможны, синтетически неосуществимы и/или нестабильны по своей природе, не предусмотрено.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" включает в себя как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, характеризующиеся указанным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что "C₁₋₁₀алкил" (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, "C₁-C₆алкил" означает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными так, что один или несколько из их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Если термин "алкил" используется вместе с другой группой, например, как в "арилалкиле", то такое сочетание определяет с большей определенностью по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, определенной выше, где по меньшей мере одним из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C₀₋₄)алкил включает в себя замещенный низший алкил, содержащий по меньшей мере один арильный заместитель и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, т.е. арил(C₀)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, определенной выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи в неразветвленной или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, подразумевается, что "C₂₋₆алкенил" (или алкинилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т.п.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи в неразветвленной или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, подразумевается, что "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу указанные группы являются замещенными одним-тремя заместителями, определенными выше для замещенных алкильных групп.

Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, определенными выше. Например, термин "алкокси" включает в себя группу $-O-C_{1-6}$ алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси, и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Следует понимать, что выбор для всех групп, включая, например, алкокси, тиоалкил и аминокалкил, будет сделан специалистом настоящей области техники с получением стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбранным вариантом из указанной группы при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместитель представляет собой оксо или кето (т.е. $=O$), то на атоме заменены 2 атома водорода. Кетоновые заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если не указано иное, то заместители поименованы в базовой структуре. Например, следует понимать, что если в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, то точка присоединения указанного заместителя к основной структуре находится в алкильной части. Используемые в настоящем документе двойные кольцевые связи представляют собой двойные связи, которые сформированы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, $C=C$, $C=N$ или $N=N$).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимым синтетическим промежуточным соединениям. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое в достаточной мере устойчиво, чтобы сохраняться с приемлемой степенью чистоты после выделения из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, если указанные в настоящем изобретении соединения не содержат N-галогеновую, $S(O)_2H$ или $S(O)H$ группу.

Термин "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к насыщенному или ненасыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой атом углерода. Таким образом, термин включает в себя циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенные в виде бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных в виде бицикло [5,6] или [6,6] системы. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковыми связями также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Карбоциклы могут включать в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. Если используется термин "карбоцикл", то подразумевается, что он включает в себя "арил". Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиковыми связями являются один или два атома углерода. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Если кольцо соединено мостиковой связью, то перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать на мостиковой связи.

Термин "арил" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим в кольцевой части от 6 до 12 атомов углерода, таким как фенильные и нафтильные группы, каждая из которых может быть замещенной. Предпочтительной арильной группой является обязательно замещенный фенил.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что C_{3-7} циклоалкил включает в себя C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п., которые могут быть необязательно замещены по любым доступным атомам кольца (колец).

Термины "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикл" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, в которых по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), причем упомянутое содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо такой содержащей гетероатом группы может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет не более четырех, и при дополнительном условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Конденсированные кольца, форми-

рующие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода. Термин "гетероцикл" включает в себя "гетероарильные" группы. В случае разрешенной валентности, если упомянутое дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, то оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Типовые моноциклические гетероциклические группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил, и т.п., включая типовые группы, перечисленные для "гетероарила". Типовые бициклические гетероциклогруппы включают в себя хинуклидинил.

Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5-или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, причем упомянутое содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо содержащей гетероатом гетероарильной группы может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце не превышает четырех, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, формирующие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать в себя по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода любого кольца. В случае разрешенной валентности, если упомянутым дополнительным кольцом является циклоалкил или гетероцикло, то оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Типовые моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и т.п.

Типовые бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и т.п.

Типовые трициклические гетероарильные группы включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Если не указано иное, то предусмотрено, что при ссылке на конкретно поименованный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил) ссылка включает в себя кольца, содержащие от 0 до 3, предпочтительно от 0 до 2, заместителей, в зависимости от ситуации.

Термин "галогено" или "галоген" относится к хлору, бром, фтору и йоду.

Термин "галогеналкил" означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкил" включает в себя моно-, ди- и трифторметил.

Термин "галогеналкил" означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкил" включает в себя моно-, ди- и трифторметил.

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, содержащую один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкокси" включает в себя OSF₃.

Термин "дейтероалкил" означает замещенный алкил, содержащий один или несколько атомов дейтерия. Например, термин "дейтероалкил" включает в себя моно-, ди- и тридейтерометил.

Термин "гетероатомы" включает в себя атом кислорода, серы и азота.

Если термин "ненасыщенный" используется в настоящем документе применительно к кольцу или группе, то кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалисту в данной области техники следует понимать, что если в настоящем документе используется обозначение "CO₂", то подразумевается, что это относится к группе $\text{—}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{—O—}$.

По ходу изложения раскрытия группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники с получением стабильных фрагментов и соединений, и соединений, применимых в качестве фармацевтически приемлемых соединений, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образо-

вывать соли, которые также подпадают под объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то подразумевается, что ссылка на соединение согласно настоящему изобретению включает в себя ссылку на свободную форму и на его соли. Термин "соль(и)" означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы (I) содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не оказывает значительного влияния на токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, и могут использоваться при получении, а потому предусмотрены объемом настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Типовые кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (такие как ацетаты, образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидройодиды, 2-гидроксиэтан-сульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как упомянутые выше), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Типовые основные соли включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как триалкиламины, например, триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или сходные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы средствами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и др. Согласно одному варианту осуществления, соли включают в себя моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем документе применительно к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без проявления избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений соразмерно с приемлемым соотношением пользы и риска.

Используемые в настоящем документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано с получением его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот и основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие общепринятые нетоксичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропа-

нол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Предусмотрены все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, либо в виде смеси, либо в чистой, или по существу чистой форме. Стереоизомеры могут включать в себя соединения, которые являются оптическими изомерами в результате содержания одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами по причине ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений согласно настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Оно совершенно особым образом охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие специфической активностью. Рацемические формы могут быть расщеплены физическими способами, например, такими как фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереоизомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов общепринятыми способами, например, такими как формирование солей с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, присутствующих в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые характеризуются тем же атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. В качестве примера предусмотрено, что алкильный заместитель охватывает алкильные группы, которые содержат водород, дейтерий и/или их некоторую комбинацию. Изотопы углерода включают в себя ¹³C и ¹⁴C. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого изотопом реагента, используемого в иных случаях.

Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений согласно настоящему изобретению. Термин "пролекарство" означает соединение, которое после введения субъекту претерпевает химическое преобразование в метаболических или химических процессах с получением соединения формулы (I) и/или его соли и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е. соединения формулы (I)) является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут формировать гидролизуемые в физиологических условиях сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме с получением собственно соединений формулы (I). Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если активным является собственно сложный эфир, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры гидролизуемых в физиологических условиях сложных эфиров соединений формулы (I) включают в себя C₁₋₆алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил, например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные гидролизуемые в физиологических условиях сложные эфиры, используемые, например, применительно к пенициллинам и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми способами, известными из уровня техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из уровня техники. Для примеров таких производных пролекарств см. документы:

- a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); и
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992),

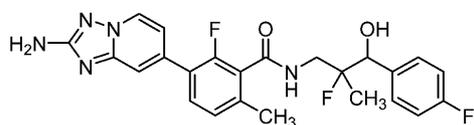
каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) и их соли могут существовать в их таутомерной форме, в которой атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул соответственно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, в той мере, в которой они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

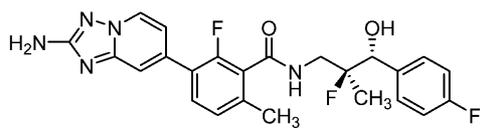
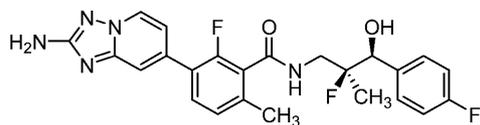
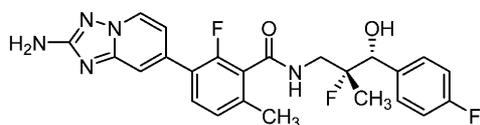
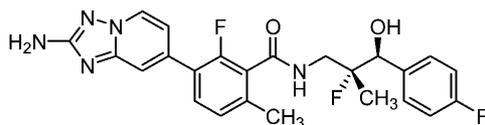
Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметрических центров. Если не указано иное, то все хиральные (энантиомерные и диастереоизомерные) и рацеми-

ческие формы соединений согласно настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. В соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей, и т.п., и все такие стабильные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из уровня техники хорошо известно, как могут быть получены оптически активные формы, например, путем расщепления рацемических форм или синтеза из оптически активных исходных веществ. Если конкретная стереохимия или изомерная форма точно не указана, то предусмотрены все хиральные (энантиомерные и диастереоизомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и изотопно-меченые формы соединений, упомянутых в настоящем описании, и их смеси рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Способы сольватации, как правило, известны из уровня техники.

Для некоторых Примеров согласно настоящему изобретению абсолютная стереохимия энантиомеров и/или диастереоизомеров не была точно определена. Тем не менее, рацемические смеси и все энантиомеры и диастереоизомеры включены в настоящее изобретение. В том случае, если конкретные энантиомеры /или диастереоизомеры были выделены, но абсолютная стереохимия не была точно определена и изображена, специалист в данной области техники сможет легко установить и изобразить структуры отдельных стереоизомеров или диастереоизомеров. Например, примеры 202, 203, 204 и 205 представлены структурой:



Четырьмя стереоизомерами являются:



которые специалист в данной области техники сможет установить, даже если структура каждого из Примеров точно не описана.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" относятся к соединению, которое в достаточной мере устойчиво, чтобы сохраняться с приемлемой степенью чистоты после выделения из реакционной смеси и включения в состав эффективного терапевтического средства. Предполагается, что в настоящем изобретении воплощены стабильные соединения.

Применимость

Соединения согласно настоящему изобретению модулируют активность киназ, включая модулирование RIPK1. Соответственно, соединения формулы (I) находят применение при лечении состояний, ассоциированных с модулированием активности киназ и, в частности, селективным ингибированием активности RIPK1. Согласно другому варианту осуществления, соединения формулы (I) характеризуются предпочтительной селективностью применительно к активности RIPK1, предпочтительно являющейся по меньшей мере от 10-кратной, или в качестве альтернативы по меньшей мере 20-кратной, до более чем 1000-кратной селективностью по сравнению с другими киназами.

Используемые в настоящем документе термины "осуществление лечения" или "лечение" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включают в себя: (а) предупреждение или задержку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в особенности если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагности-

ровано, как имеющее его; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного снижения симптомов или болезненного состояния, и/или облегчение, нормализацию, ослабление или излечение заболевания или нарушения и/или его симптомов.

По причине их активности в качестве селективных ингибиторов RIPK1 соединения формулы (I) применимы при лечении RIPK1-ассоциированных состояний, включая без ограничения воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона и язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, астма, реакция "трансплантат против хозяина", хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; деструктивные нарушения костей, такие как заболевание, связанное с резорбцией кости, остеоартрит, остеопороз, нарушение костей, связанное с множественной миеломой; пролиферативные нарушения, такие как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и инфантильные гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологическими и вирусными заболеваниями, такими как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, а также ВИЧ-инфекция и CMV-ретинит, СПИД; фиброзирующих состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH); и кардиологических состояний, таких как ишемия/реперфузия; соответственно.

Более конкретно, определенные состояния или заболевания, которые можно лечить с применением соединений согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, ALS, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит при краснухе, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилами; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, обусловленную инфекцией кахексию, формирование келоидов, формирование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая инфекцию вследствие острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и CMV-ретинит, СПИД, ARC или злокачественное заболевание, и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при приступах стенокардии, гипоксию органов, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, патологические состояния, ассоциированные с простагландин-эндопероксидсинтазой 2, и обыкновенную пузырчатку. Согласно другому аспекту, способы лечения представляют собой способы, в которых состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и обыкновенной пузырчатки, и неалкогольного стеатогепатита (NASH) и ишемии/реперфузии. Согласно дополнительному аспекту, способы лечения представляют собой способы, в которых состояние выбрано из множественного склероза, амиотрофического бокового склероза и болезни Альцгеймера.

В качестве альтернативы, предпочтительные способы лечения представляют собой способы, в которых состояние выбрано из ишемического реперфузионного повреждения, включая ишемические реперфузионные повреждения головного мозга, возникающие в результате инсульта, и ишемическое реперфузионное повреждение сердца, возникающее в результате инфаркта миокарда.

Если в настоящем документе используются термины "RIPK1-ассоциированное состояние" или "RIPK1-ассоциированное заболевание или нарушение", то предполагается, что каждое из них охватывает все идентифицированные выше состояния, как если бы они были повторены подробным образом, а также любое другое состояние, на которое влияет киназная активность RIPK1.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких состояний, включающим в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. Предполагается, что "терапевтически эффектив-

ное количество" включает в себя количество соединения согласно настоящему изобретению, которое эффективно при введении по отдельности или в комбинации с целью ингибирования RIPK1.

Способы лечения RIPK1-ассоциированных состояний могут включать в себя введение соединений формулы (I) по отдельности или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми при лечении таких состояний. Соответственно предполагается, что "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество комбинации из заявляемых соединений, которое эффективно для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, ассоциированных с RIPK1.

Примеры таких других терапевтических средств включают в себя кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессирующие противовоспалительные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессоры; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероид, такие как преднизон или дексаметазон; противовоспалительные антитела, такие как ведолизумаб и устекинумаб, противовоспалительные ингибиторы киназ, такие как ингибиторы TYK2, противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, Prograf); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, анти-TNF-антитела или растворимый TNF-рецептор, и рапамицин (сиролимус или Rapamune) или их производные, и агонисты FGF21.

При применении в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению указанные выше другие терапевтические средства могут использоваться, например, в количествах, указанных в Physicians' Desk Reference (PDR), или в иных количествах, определенных средним специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такие другие терапевтические средства могут вводиться до введения, одновременно с введением или после введения соединений согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить RIPK1 -ассоциированные состояния, включая описанные выше состояния, опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α .

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать описанные выше другие терапевтические средства и могут быть составлены, например, путем использования стандартных твердых или жидких несущих сред или разбавителей, а также фармацевтических добавок, относящихся к типу, соответствующему способу целевого введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) в соответствии с методиками, такими как методики, хорошо известные в области технологии приготовления фармацевтических средств.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, как правило, одобренной в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в рамках компетенции средних специалистов в данной области техники. Такие факторы включают в себя без ограничения: тип и природу действующего вещества, включаемого в состав; субъекта, которому подлежит ввести композицию, содержащую средство; предполагаемого пути введения композиции; и терапевтического показания, на которое направлено воздействие. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и мягких лекарственных форм. В дополнение к активному средству такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные компоненты подлежат включению в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связывающих веществ и т.д., хорошо известных средним специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, связанных с их выбором, встречаются в целом ряде общедоступных источников, таких как, например, документ Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, который включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) могут вводиться любыми средствами, подходящими для подлежащего лечению состояния, которые могут зависеть от потребности в специфически локализованном лечении или количества лекарственного средства, подлежащего доставке. Местное применение, как правило, является предпочтительным для кожных заболеваний, а системное лечение является предпочтительным для раковых и предраковых состояний, хотя также предусмотрены и другие способы доставки. Например, соединения могут доставляться перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, включая сиропы; местно, например, в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции или инфузионными методиками (например, стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекции); назально, например, с помощью спрея для ингаляции; наружно, например, в форме крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или липосо-

мально. Могут вводиться единичные дозированные лекарственные формы, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые несущие среды или разбавители. Соединения могут вводиться в форме, подходящей для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может достигаться подходящими фармацевтическими композициями или, в особенности в случае замедленного высвобождения, с использованием устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Типовые композиции для местного применения включают в себя носитель для местного применения, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, желированное полиэтиленом).

Типовые композиции для перорального введения включают в себя суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего средства, метилцеллюлозу в качестве загустителя и подсластители или ароматизаторы, такие как указанные вещества, известные в данной области техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, сухие разбавители, разрыхлители, разбавители и лубриканты, такие как указанные вещества, известные в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению также могут доставляться перорально посредством сублингвального и/или буккального введения, например, с помощью формованных, спрессованных или лиофилизированных таблеток. Типовые композиции могут включать в себя быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. В такие лекарственные формы также могут быть включены высокомолекулярные наполнители, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество для облегчения адгезии к слизистым оболочкам, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропил-метилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и средства для регуляции высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Для облегчения производства и применения также могут быть добавлены лубриканты, глиданты, ароматизаторы, красители и стабилизаторы.

Типовые композиции для назального аэрозольного или ингаляционного введения включают в себя растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, стимуляторы всасывания для усиления всасывания и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие средства, такие как средства, известные в данной области техники.

Типовые композиции для парентерального введения включают в себя инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, подходящие нетоксичные парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, или другие подходящие диспергирующие или увлажняющие и суспендирующие средства, включая синтетические моно- или диглицериды, а также жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Типовые композиции для ректального введения включают в себя суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие не вызывающие раздражения наполнители, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но ожижаются и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может быть определено средним специалистом в данной области техники и включает в себя типовые для млекопитающего размеры доз приблизительно от 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг активного соединения в сутки, которые могут вводиться в однократной дозе или в форме отдельных отдельных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и конкретная частота дозирования для любого конкретного субъекта может варьировать, и будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретно используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта, способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают в себя животных, наиболее предпочтительно виды, относящиеся к млекопитающим, такие как люди и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и т.д. Таким образом, при использовании в настоящем документе термина "пациент" предполагается, что данный термин включает в себя всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, у которых наблюдается поражение, опосредованное уровнями фермента RIPK1.

Некроптоз представляет собой регулируемый путь гибели клеток, который индуцируется как факторами воспаления (TNF α), так и вирусными триггерами, такими как агонисты TLR. Процесс индукции некроптоза возникает после активации и фосфорилирования RIPK1 с формированием комплекса с RIPK3 (называемого некрсомой). Белок, содержащий домен протеинкиназы смешанного типа (MLKL), рекрутируется к RIPK3 и является мишенью для нижележащей киназы RIPK3, приводя к фосфорилированию

MLKL по Thr357 и Ser358. Фосфорилированный MLKL (pMLKL) приводит к олигомеризации MLKL, транслокации в плазматическую мембрану и последующему формированию пор, приводящему к дефектам целостности мембран (Moriwaki, K., and F. K. Chan. 2013. RIP3: a molecular switch for necrosis and inflammation. *Genes Dev.* 27: 1640-1649). Поэтому, понимание эффективности соединений, основанных на прямом связывании с RIPK1, а также получение функциональных данных относительно активности некроптоза (pMLKL), важны для оценки активности и эффективности ингибитора RIPK1.

Многопараметрический анализ фосфорилирования MLKL

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 1% смеси пенициллин-стрептомицин и 10 mM HEPES. Клетки высевали в количестве 2000 клеток на лунку в обработанные тканевой культурой 384-луночные микропланшеты (Greiner №781090-3B) и инкубировали при 37°C (5% CO₂/95% O₂) в течение двух суток. В день проведения анализа клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в конечных концентрациях от 6,25 до 0,106 мкМ в течение 30 мин при 37°C (5% CO₂/95% O₂). Некроптоз индуцировали с помощью смеси TNF α человека (35 нг/мл) (Pergotech № 300-01A), миметика SMAC (из документа US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD Pharmingen № 51-6936). После шести часов инкубации при 37°C (5% CO₂/95% O₂) клетки фиксировали 4% формальдегидом (ACROS 11969-0010) в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем пермеабелизировали в течение 10 мин фосфатно-буферным солевым раствором (PBS), содержащим 0,2% Triton-X-100. Фосфорилирование MLKL обнаруживали с использованием антитела к MLKL (фосфо S358) (Abcam № ab187091) (разбавление 1:1000 в блокирующем растворе [PBS с добавлением 0,1% BSA]) при инкубации в течение ночи при 4°C. После трехкратной промывки в PBS, на 1 час при к.т. добавляли конъюгированное с Alexa-488 (разбавление 1:1000) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разбавление 1:2000) козье антикроличье антитело в блокирующем буфере. После трех дополнительных циклов промывки в PBS микропланшеты герметизировали, и получали изображения клеток в многопараметрической системе визуализации Cellomics ArrayScan VTI, оснащенной фотоаппаратом X1. Флуоресцентные снимки получали с использованием 10 \times объектива и наборов фильтров 386-23 BGRFRN BGRFRN и 485-20 BGRFRN BGRFRN для ядер и фосфорилирования MLKL, соответственно. Наборы снимков анализировали с использованием программного обеспечения Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL оценивали количественно в виде MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли по активности, индуцируемой Nec1s (CAS № 852391-15-2, 6,25 мкМ). Значение IC₅₀ определяли как концентрацию соединения, которая индуцирует ингибирование, соответствующее 50% от максимального ингибирования. Для расчета значений IC₅₀ и Y_{max} данные аппроксимировали с использованием 4-параметрического логистического уравнения.

Анализ связывания RIPK1 методом HTRF

В буфере для FRET (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 0,05 мг/мл BSA) приготавливали раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb антитело (Cisbio, 61GSTTLB), 90,6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324). С использованием Formulatrix Tempest раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мкл) вносили в лунки планшета 1536 (черный планшет 1536 из полистирола с низким связыванием (Corning, 3724)), содержащего 10 нл исследуемых соединений в соответствующей концентрации DMSO. Планшет инкубировали при к.т. в течение 1 часа. FRET измеряли с использованием планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, испускание: 520 нМ/495 нМ). Суммарный сигнал (ингибирование 0%) рассчитывали по лункам, содержащим только 10 нл DMSO. Холостой сигнал (ингибирование 100%) рассчитывали по лункам, содержащим 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Клонирование и экспрессия конструкта RIPK1 бакуловирусом

Кодирующую область RIPK1 человека (1-324), фланкированную сайтом NdeI на 5'-конце и стоп-кодоном TGA и сайтом XhoI на 3' конце, кодон-оптимизировали, ген синтезировали в GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) и субклонировали в модифицированный вектор pFastBac1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) с N-концевой меткой His-GST-TVMV с получением His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)-pFB. Соответствие синтетического фрагмента подтверждали путем секвенирования.

Бакуловирус для указанного конструкта создавали с помощью бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных клеток *E. coli* штамма DH10Bac (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус собирали через 72 часа после трансфекции, и готовили вирусный материал путем инфицирования свежесобранных клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 часов.

Для крупномасштабного получения белка, клетки Sf9 (Expression System, Davis, CA), выращенные в среде для насекомых ESF921 (Expression System) в концентрации 2 \times 10⁶ клеток/мл, инфицировали вирусным материалом в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 часов. Получение осуществляли либо в масштабе 10 л в 22-литровом мешке для биореактора (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA), либо в масштабе 20 л в 50-литровом мешке для биореактора, с использованием системы WAVE-Bioreactor System

20/50 (GE Healthcare Bioscience). Инфицированные клетки собирали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 мин при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточную массу хранили при -70°C до очистки белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)

Клеточную массу, содержащую RIPK1, ресуспендировали в 50 мМ Tris, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10 мМ имидазола, 5% глицерина, 5 мМ MgSO₄, 1 мМ TCEP, 25 ЕД/мл бензоазы и таблетки полных ингибиторов протеаз (1/50 мл, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Клетки лизировали путем азотной кавитации при давлении 525 фунт./кв. дюйм с использованием неперемешиваемого толстостенного сосуда (Parr Instrument Company, Moline, IL). Суспензию очищали центрифугированием при 136000 g в течение 40 мин при 4°C. Лизат отделяли от осадка и пропускали через 5 мл картридж NiNTA Superflow (Qiagen, Valencia, CA) с использованием АКТА Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали линейным градиентом в объеме 10 CV в 50 мМ Tris 7,5, 150 мМ NaCl, 500 мМ имидазола, 5% глицерина, 1 мМ TCEP. Соответствующие пикам фракции объединяли и загружали непосредственно на 5 мл колонку GSTrap 4B (GE Healthcare). Колонку промывали 50 мМ Tris 7,0, 150 мМ NaCl, 5% глицерином, 1 мМ DTT и элюировали линейным градиентом в объеме 10 CV в 50 мМ Tris 8,0, 150 мМ NaCl, 20 мМ восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 мМ DTT. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RIPK1, объединяли и концентрировали с помощью центробежных концентраторов с использовани-

ем 30 кДа MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA), и загружали в колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенную в 25 мМ Tris 7,5, 150 мМ NaCl, 2 мМ TCEP, 5% глицерином. Белок RIPK1 элюировали из колонки SEC в виде димера.

Выход составлял ~8 мг/л с чистотой >95%, определенной с помощью SDS-PAGE анализа с окрашиванием кумасси. Методом LCMS-анализа белка обнаруживали, что белок утрачивал N-концевой метионин, имел один фосфорилированный сайт и был частично ацетилирован. Белок разделяли на аликвоты и хранили при -80°C.

Анализ связывания PI3Kδ методом HTRF

В буфере для FRET (20 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 мМ DTT, 0,05 мг/мл BSA) приготавливали раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb антитело (Cisbio, 61GSTTLB), 40 нМ зонда и 1 нМ GST-меченный PI3Kδ в комплексе с PIK3R1 (Invitrogen #PV5273). С использованием Formulatrix Tempest раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мкл) вносили в лунки планшета 1536 (черный планшет 1536 из полистирола с низким связыванием (Corning, 3724)), содержащего 10 нл исследуемых соединений в соответствующей концентрации DMSO. Планшет инкубировали при к.т. в течение 1 часа. FRET измеряли с использованием планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, испускание: 520 нМ/495 нМ). Суммарный сигнал (ингибирование 0%) рассчитывали по лункам, содержащим только 10 нл DMSO. Холостой сигнал (ингибирование 100%) рассчитывали по лункам, содержащим 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Предпочтительные соединения характеризовались низкой активностью в отношении PI3K или не обладали ею; предпочтительно соединения характеризовались активностью в отношении PI3K, равной или превышающей 1 мкМ.

С использованием данных методов анализа были определены значения IC₅₀ для следующих соединений (см. табл. А).

Таблица А

Пример №	RIPK1 IC ₅₀ (нМ)	pMLKL IC ₅₀ (нМ)	PIK3CD IC ₅₀ (мкМ)
1	1,2	1,3	
2	2,1	1,0	>15
3	3,9	0,6	>15
4	4,3	1,0	>15
5	6,4	2,6	>15
6	5,8	2,3	>15
7	10	13	>15
8	5,1	2,3	>15

048232

9	6,2	2,4	>15
10	9,4	2,5	>15
11	1,2	5,9	>15
12	3,0	9,2	>15
13	0,6	27	>15
14	1,1	1,1	>15
15	1,5	1,7	>15
16	0,7	0,4	>15
17	1,9	2,5	
18	8,9		
19		7,7	>15
20		3,6	>15
21	6,4	3,1	
22	78	411	
23	12	61	>15
24	1,5	0,9	>15
25	3,6	4,1	>15
26	233	696	>15
27	60	198	>15
28	5,1	4,9	8,8
29	2,2	0,7	>15
30	4,5	0,5	
31	2,4	0,8	>15
32	2,2		>15
33	1,0	0,7	>15
34	0,8	1,0	>15
35	2,0	0,9	3,9
36	4,5	2,7	>15
37	21	41	>15
38	4,7	6,0	>15
39	163	397	>15
40	3,8	1,5	>15

048232

41	5,4	7,7	>15
42	1,3	2,8	>15
43	3,2	2,6	11
44	1,3	2,5	
45	3,0	7,4	
46	1,9	2,4	
47	3,3	2,3	>15
48	4,5	2,6	
49	2,5	2,6	
50	0,3	1,9	>15
51	3,7	1,8	>15
52	0,3	1,1	>15
53	1,2	0,9	14
54	2,7	1,0	>15
55	0,3	0,9	>15
56	4,5	0,4	>15
57	3,1	1,9	>15
58	2,1	2,3	>15
59	2,5	1,2	>15
60	1,0	1,3	>15
61		0,8	
62		1,1	
63		1,9	13
64	12	8,0	15
65	28	27	>15
66		1,2	>15
67	4,4	1,3	>15
68	3,6	0,6	>15
69	1,4	0,4	>15
70	11	8,1	>15
71	18	21	>15
72	102	89	15

048232

73	43	73	>15
74	13	8,2	>15
75	3,2	4,3	
76	1,5	3,3	
77	2,9	7,7	
78	19	9,9	
79	4,8	19	
80	9,0	27	
81	24	38	
82	27	26	12
83	29	17	11
84	1,6	1,1	>15
85	2,1	0,5	
86	2,2	7,5	
87	8,6		
88	3,6	2,4	
89	7,7		>15
90		15	>15
91		34	8,0
92		11	5,2
93		256	11
94	3,8	4,8	>15
95	3,0	5,9	>15
96		39	>15
97	1,3	6,4	>15
98	2,8	1,2	>15
99	5,5	2,9	>15
100		27	>15
101	4,8	2,9	>15
102		7,6	>15
103		2,064	>15
104		0,3	

048232

105		0,5	
106		0,5	
107		0,4	
108	6,7	1,0	7,7
109	4,2	1,3	8,5
110			
111			
112	3,3	0,9	>15
113	3,5	0,9	>15
114	6,7	4,5	>15
115	3,6	1,4	>15
116			
117			
118			
119			
120		1,4	
121		1,0	
122			
123	5,7	0,8	
124		1,4	
125		2,9	
126			
127		9,7	
128	5,0	1,2	
129	3,5	1,7	
130	7,4	2,9	4,9
131			
132	8,4	1,1	>15
133	3,8		>15
134	2,9	1,5	>15
135	5,6	0,5	>15
136	5,9	1,4	>15

048232

137	9,7	0,9	
138	11	0,2	
139		7,4	>15
140	0,6	13	>15
141	22	38	>15
142	3,3	2,5	>15
143		2,4	>15
144		4,2	>15
145	21	35	>15
146	0,6	2,4	>15
147	9,4	21	13
148	8,3	17	5,0
149	8,2	1,3	>15
150	1,8	5,7	>15
151	2,8	0,8	
152	2,3	0,5	>15
153	4,1	8,3	>15
154	4,7	1,4	>15
155	2,7	0,6	>15
156	5,8	0,8	>15
157	3,1	6,7	
158	3,4	3,7	>15
159	2,5	1,9	>15
160	0,8	0,3	>15
161	>15000	135	
162	1,6	3,1	
163	0,3	1,3	
164	2,8	2,9	
165	1,6	2,8	
166	2,1	5,1	
167	15	7,8	
168	0,3	1,1	

048232

169	0,9	28	
170	0,1	1,4	
171	1,6	10	
172	1,3		
173	0,9	0,9	
174	2,8	1,4	
175	2,7	7,8	
176	0,3	1,9	
177	1,8	23	
178	0,9	22	
179	0,3	3,7	
180	2,0	10	
181	1,7	0,3	
182	1,2	2,9	
183	0,4	1,0	
184	4,8	0,4	1,7
185	0,6	1,4	12
186	2,9	0,2	12
187	3,2	1,7	>15
188	6,3	0,3	9,4
189	11	38	5,6
190	3,3	0,7	>15
191	2,6	1,4	>15
192	3,5	1,2	
193	8,7	15	
194		8,8	
195	8,4	1,0	
196	14	1,0	
197		0,3	
198	6,4	1,3	>15
199	1,4	0,6	>15
200	4,7	0,8	

048232

201	6,7	0,9	
202	13	2,1	
203	5,6	2,7	
204	5,8	2,7	
205	6,2	5,1	
206	7,7		
207	1,8	0,6	
208	2,6	0,2	
209		80	
210		2,5	
211		45	
212		0,8	
213		13	
214		0,9	
215	8,7	6,6	
216	4,7	0,4	
217	18	70	>15
218	15	75	>15
219		42	>15
220		36	>15
221	3,2	0,9	>15
222	3,2	1,0	>15
223	5,8	71	>15
224	5,2	4,1	>15
225	19	3,8	
226	8,3	2,2	
227	15	0,7	>15
228	0,9	1,0	>15
229	5,0	0,7	9,4
230	6,4	2,6	>15
231	2,0	1,2	>15
232	4,5	3,0	>15

048232

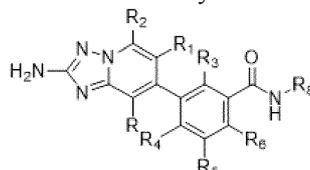
233	2,6	0,5	
234	8,4	3,0	
235	4,3	0,6	
236	3,4	0,9	
237		86	
238	16	1,9	>15
239	55	26	>15
240		3,1	
241	10	1,2	
242	9,1	1,0	
243	4,7	1,2	
244	2,7	1,2	
245	19	3,7	
246	15	2,2	
247	13	21	>15
248	22	20	>15
249	2,1	10	>15
250	13	21	>15
251	16		>15
252	7,2	2,7	
253	2,4	1,2	
254	3,5	4,1	
255	17	79	
256	3,2		
257	8,9	5,9	
258	12	9,1	>15
259	30	69	>15
260	8,4	3,2	
261	40	79	
262	14	45	
263	21	48	
264	6,2	1,0	>15

048232

265	4,1	3,6	>15
266	13	2,4	>15
267	2,8	1,0	>15
268	3,8	4,3	8,8
269	4,6	1,5	>15
270	11	3,1	>15
271	1,5	1,8	11
272	6,8	11	>15
273	3,9	37	
274	19	0,7	
275	6,5	1,5	>15
276	3,7	8,4	
277	36	69	>15
278	13	38	>15
279		8,3	>15
280	15	1,4	11
281	7,2	1,3	>15
282	2,2	1,1	>15
283	0,5	1,0	
284	3,5	1,1	
285		0,8	
286		1,0	
287		0,8	
288		1,0	
289		1,7	
290	4,8	0,5	
291	1,0	2,4	
292	2,4	1,0	
293	1,2	1,7	
294	1,9	1,9	>15
295	3,3	1,4	>15
296	15	22	10

297	3,7	1,6	>15
298	2,9	0,5	8,0
299	16	37	10
300	9,7	0,6	
301	21	1,0	
302	2,5	1,5	>15
303	2,4	0,4	>15
304	4,8	2,8	>15
305	1,6	0,6	
306	11	4,2	
307	9,6	14	
308	12	9,0	
309	6,2	11	
310	5,7	20	
311	5,0	0,8	
312	5,7	0,9	
313		3,8	
314		17	
315	6,9	0,4	
316	8,5	25	

Способы получения



Формула (I)

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения, использованные при получении соединений формулы (I), могут быть получены с использованием методик, представленных в последующих примерах, и родственных методик. Способы и условия, использованные в указанных примерах, и фактические соединения, полученные в указанных примерах, не предназначены для того, чтобы считаться ограничивающими, а призваны продемонстрировать, как могут быть получены соединения формулы (I). Исходные вещества и реагенты, использованные в указанных примерах, не будучи полученными в соответствии с описанной в настоящем документе методикой, как правило, либо являются коммерчески доступными, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

Использованные в настоящем документе сокращения определены следующим образом: "1×" - однократно, "2×" - дважды, "3×" - трижды, "°C" - градусы Цельсия, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н" - нормальная (концентрация), "М" - молярная (концентрация), "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "ON" - в течение ночи, "атм" - атмосферы, "фунт./кв.дюйм" - фунты на квадратный дюйм, "конц." - концентрированный, "нас." - насыщенный, "CV" - объем колонки, "MW" - молекулярная масса, "т. пл." - точка плавления, "э.и." - энантиомерный избыток, "MS" или "Mass Spec" - масс-спектрометрия, "m/z" удельный заряд, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "APCI" для химической ионизации при атмосферном давлении, "LCMS" или "LC/MS" - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия, "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления, "RP HPLC" - обращенно-фазовая HPLC, "prep" - препаративный, "SFC" - сверхкритическая жидкостная хроматография, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "Rf" - фактор удерживания, "UV" - ультрафиолет, "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, "1H" - протон, "δ" - дельта, "с" - синглет, "д" - дублет, "т" - триплет, "кв" - квартет, "м" - мультиплет, "ушир" - уширенный, "МГц" - мегагерц, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, знакомые специалисту в данной области техники.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
BISPIN	бис(пинаколато)дибор
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
ACN	ацетонитрил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
CBz	карбобензилокси
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA/DIPEA/основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC/EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
HATU	О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
Hex	гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
IBX	2-йодоксибензойная кислота
<i>i</i> -PrOH или IPA	изопропанол
KHMDS	калия бис(триметилсилил)амид
KOAc	калия ацетат
LAN	лития алюмогидрид

LDA	лития диизопропиламид
LG	уходящая группа
LHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
MeCN или ACN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MgSO ₄	магния сульфат
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NH ₄ OAc	аммония ацетат
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	палладия (II) ацетат
Pd/C	палладированный уголь
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II)
PG	защитная группа
PTFE	политетрафторэтилен или Teflon
SiO ₂	двуокись кремния или силикагель
S-Phos или SPhos	дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMS-Cl	триметилсилилхлорид
X-Phos или XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
XPhos Pd G2	прекатализатор XPhos 2-го поколения, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в области органической химии (Maffrand, J. P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-7 (1981)). Ниже описаны общие схемы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению. Указанные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области техники может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Нумерация групп R в рамках схемы приведена с иллюстративными целями и не предназначена для ограничения формулы изобретения. Специалисту в данной области техники будут очевидны различные способы получения соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, для получения целевого соединения или соединений различные стадии синтеза могут проводиться в измененной последовательности.

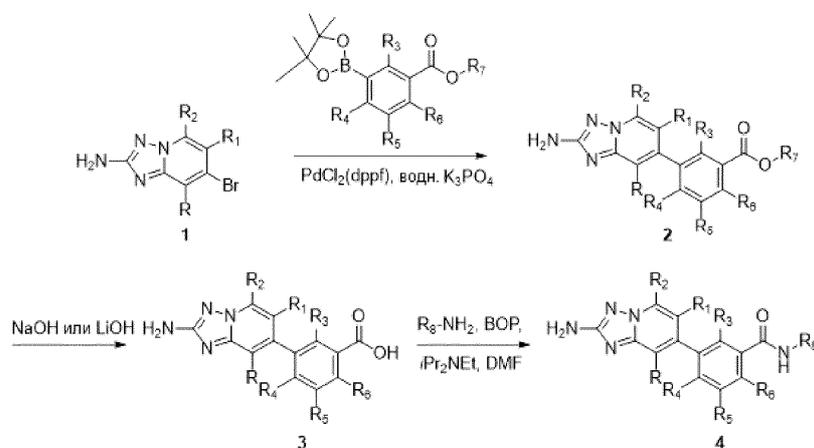
Примеры соединений согласно настоящему изобретению, полученных способами, описанными на общих схемах, представлены далее в документе в разделе "Промежуточные соединения" и "Примеры". Соединения Примеров обычно получают в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных Примеров может осуществляться методиками, известными специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов методом препаративной HPLC с хиральной фазой. В качестве альтернативы, соединения Примеров могут

быть получены способами, известными для получения энантимерно обогащенных продуктов. Такие способы включают в себя без ограничения введение хиральных вспомогательных функциональных групп в состав рацемических промежуточных соединений, которые служат контролю диастереоселективности трансформаций, обеспечивая энантио-обогащенные продукты после расщепления хиральных вспомогательных групп.

Последующие схемы являются иллюстративными для получения соединений согласно настоящему изобретению. Группы R на схемах необязательно коррелируют с группами R в других частях настоящего раскрытия и не предназначены для ограничения вариантов осуществления настоящего изобретения.

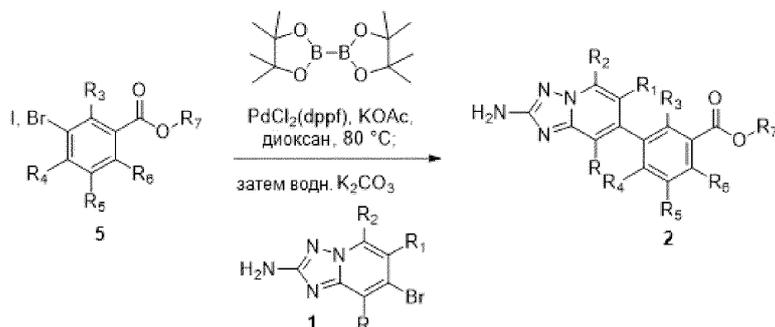
На Схеме 1 проиллюстрирован подход к синтезу соединений, примером которых является соединение 4. Функционализация исходного соединения 1 может достигаться посредством реакции сочетания по Сузуки (Miyaura, N. and Suzuki, A. *Chemical Reviews*, 95:2457-2483, 1995) с получением соединений, примером которых является соединение 2. Путем гидролиза сложного эфира в соединении 2 получают карбоновую кислоту или карбоксилат, которые могут быть функционализированы путем амидирования (Tetrahedron, 61:10827-10852, 2005) с получением соединений, таких как соединение 4. Соответствующая функционализация промежуточных соединений, использованных в настоящем изобретении для получения соединений, подобных соединению 4, может достигаться посредством реакции по Сузуки или простых реакций, известных специалистам в данной области техники.

Схема 1.



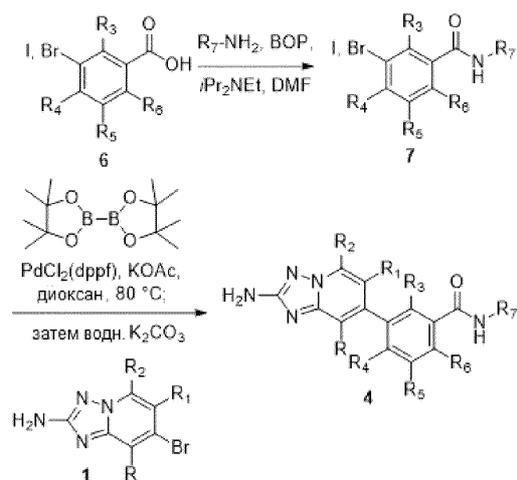
На схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ получения промежуточных соединений, таких как соединение 2. Согласно данному сценарию галогенбензол, такой как соединение 5, может претерпевать преобразование *in situ* до бороната. Добавление соединения 1 и водного основания делают возможным проведение второго сочетания. Что важно, данный способ получения соединения 2 также может проводиться в обратном направлении. Более определенно, соединение 1 может претерпевать преобразование *in situ* до бороната, а затем претерпевать сочетание с галогенидом 5 с получением промежуточных соединений, примером которых является соединение 2.

Схема 2.



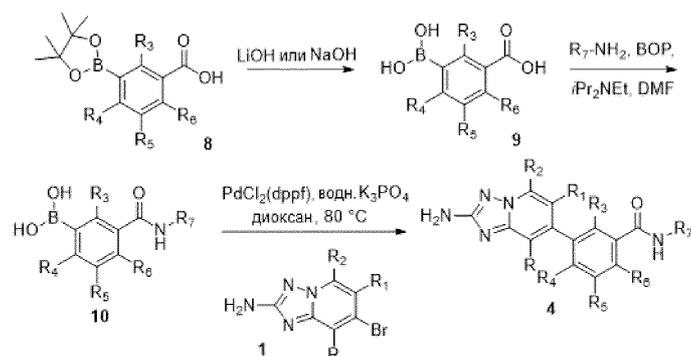
На схеме 3 детализовано альтернативное получение соединений, характерным примером которых является соединение 4. Карбоновая кислота 6 может претерпевать амидирование в различных условиях, известных специалистам в данной области техники, с получением промежуточных соединений, подобных соединению 7. Промежуточные соединения, такие как соединение 7, могут претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с соединением 1 с получением соединений, подобных соединению 4. В качестве альтернативы, соединение 1 может претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с соединением 7 с получением соединений, таких как соединение 4.

Схема 3.



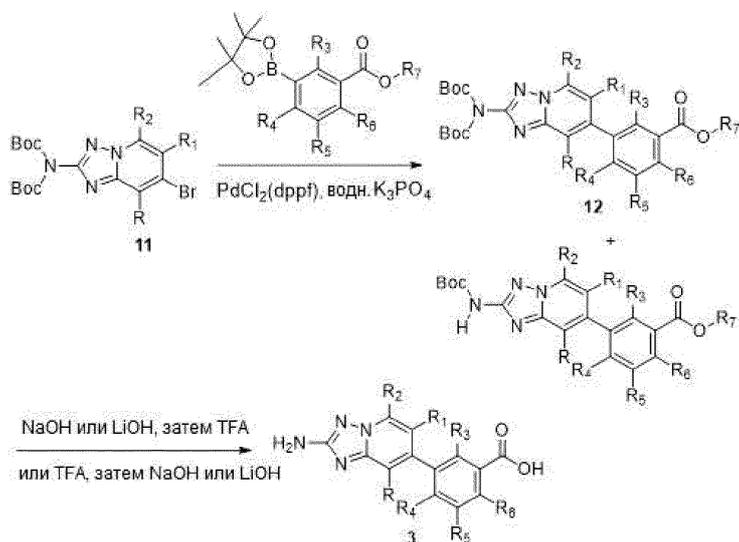
На схеме 4 детализировано другое альтернативное получение соединений, подобных соединению 4. Сложные бороновые эфиры, такие как соединение 8, могут быть гидролизованы до соответствующих им кислот. Карбоновые кислоты могут претерпевать амидирование в различных условиях, известных специалистам в данной области техники, с получением соединений, таких как соединений 10. Путем сочетания по Сузуки с соединением 1 получают соединения, подобные соединению 4.

Схема 4.



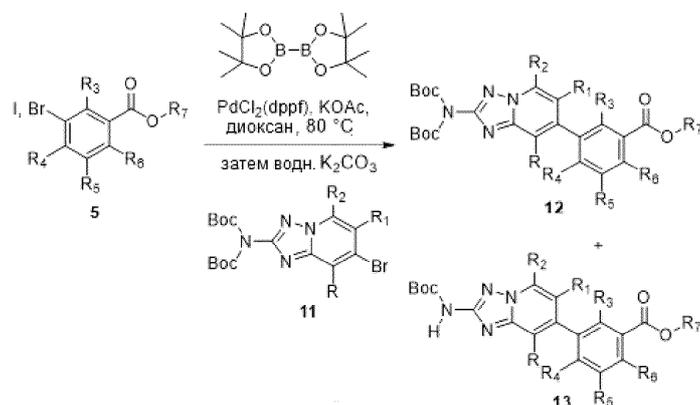
На схеме 5 проиллюстрирован другой подход к получению соединений, таких как соединение 3. В данном примере, функционализация N-Вос-защищенного исходного соединения 11 может достигаться посредством реакции сочетания по Сузуки с получением соединений, таких как соединение 12, непосредственно или в виде смеси соединений, примерами которых являются соединения 12 и 13. Промежуточные соединения 12 и 13, по от дельности или в виде смеси, могут быть преобразованы до соединения 3 путем гидролиза сложного эфира с последующей обработкой TFA. В качестве альтернативы, промежуточные соединения, такие как соединения 12 и 13, могут быть сначала обработаны TFA, а затем подвергнуты гидролизу сложного эфира с получением соединений, примером которых является соединение 3.

Схема 5.



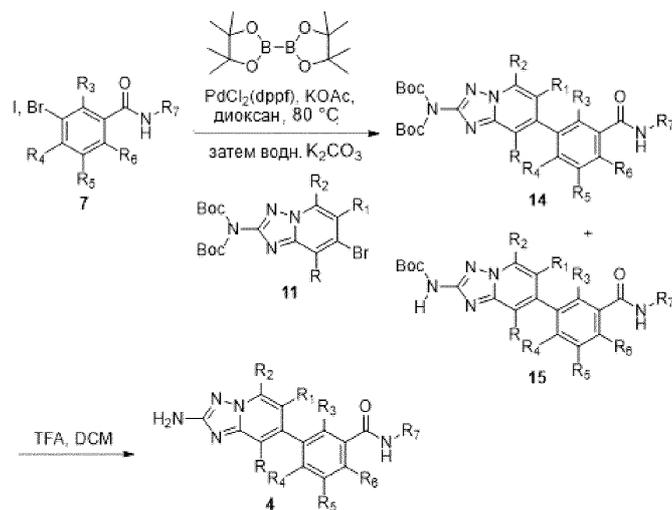
На схеме 6 отражен альтернативный способ получения промежуточных соединений, таких как соединения 12 и 13. Согласно данному сценарию, йодбензол или бромбензол, такой как соединение 5, может претерпевать преобразование *in situ* до бороната. Добавление соединения 11 и водного основания делают возможным проведение второго сочетания. Что важно, данный способ получения соединения 12 в отдельности или в виде смеси соединений 12 и 13, также может проводиться в обратном направлении. Более определенно, соединение 11 может претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с галогенидом 5 с получением промежуточных соединений, примерами которых являются соединения 12 и 13.

Схема 6.



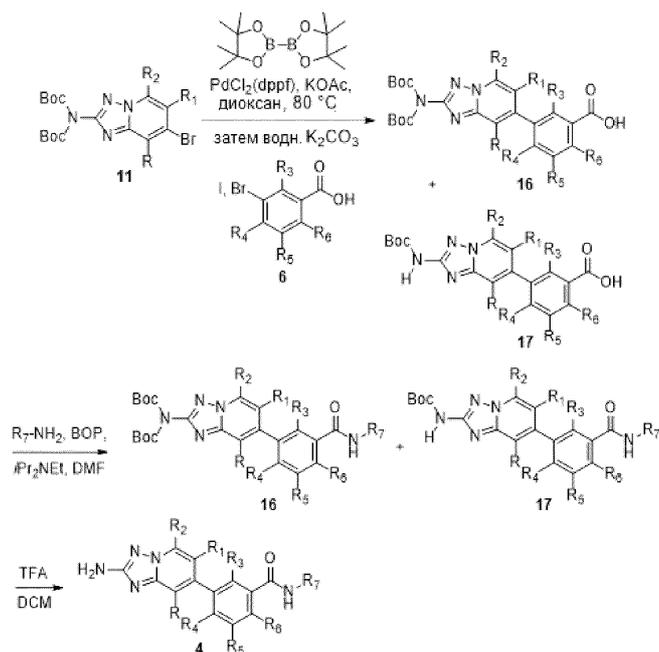
На схеме 7 детализовано альтернативное получение соединений, характерным примером которых является соединение 4. Промежуточные соединения, такие как соединение 7, могут претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с соединением 11 с получением смеси соединений, примерами которых являются соединения 14 и 15. В качестве альтернативы, соединение 11 может претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с соединением 7 с получением веществ, таких как соединения 14 и 15. Промежуточные соединения, такие как соединения 14 и 15, могут быть обработаны TFA с получением соединений, подобных соединению 4.

Схема 7.



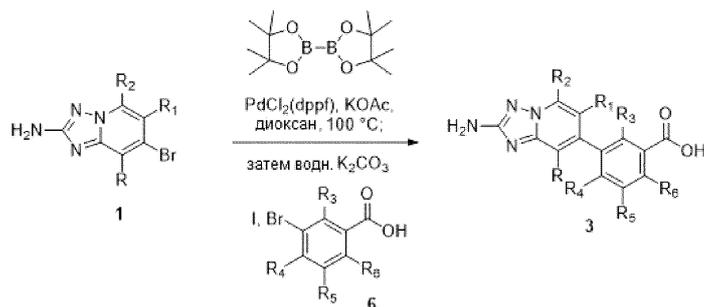
На схеме 7 детализовано другое получение соединений, характерным примером которых является соединение 4. Соединения, такие как соединение 11, могут претерпевать преобразование *in situ* до бороната с последующим сочетанием с галогенидом карбоновой кислоты 6 с получением либо соединения 16, либо смеси соединений, характерными примерами которых являются соединения 16 и 17. Амиды, такие как соединения 16 и 17, могут быть обработаны TFA, по отдельности либо в виде смеси, с получением соединений, подобных соединению 4.

Схема 8.



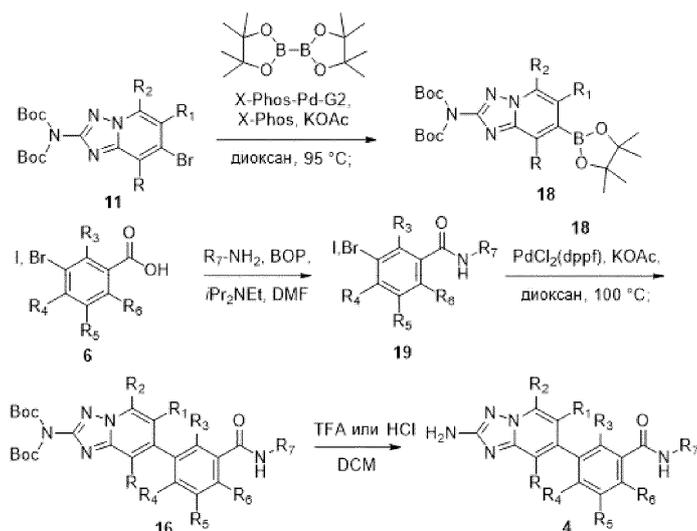
На схеме 9 приведены альтернативные способы получения соединений, характерным примером которых является соединение 3. Соединения, подобные соединению 1, могут быть преобразованы *in situ* до их соответствующего сложного боронатного эфира. Путем последующего сочетания по Сузуки с галогенидом карбоновой кислоты 6 получают промежуточные соединения, такие как соединение 3.

Схема 9.



На схеме 10 проиллюстрирован альтернативный подход к получению соединений, таких как соединение 4. В данном примере соединения, такие как соединение 11, могут быть преобразованы до боронатов посредством реакции сочетания по Сузуки с получением соединений, таких как соединение 18. Путем сочетания кислот, таких как соединение 6, с аминами с использованием стандартных агентов сочетания, таких как BOP или HATU, можно получать амиды, такие как соединение 19. Промежуточные соединения, такие как соединения 18 и 19, могут быть сочетаны в реакции сочетания по Сузуки с получением соединений, таких как соединение 16. Путем обработки кислотой, такой как TFA или HCl, можно получать соединения, такие как соединение 4.

Схема 10.



Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов проводили методами нормально-фазовую или обращенно-фазовой хроматографии. Если не указано иное, то нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных картриджей с силикагелем, элюируя либо градиентами гексанов и этилацетата, либо дихлорметана и метанола. Обращенно-фазовую препаративную HPLC или LCMS обычно проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA, UV 220 нм), или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ацетонитрила, 0,1% TFA, UV 220 нм), или градиентами растворителя А (98% воды, 2% ацетонитрила, 0,05% TFA) и растворителя В (98% ацетонитрила, 2% воды, 0,05% TFA, UV 254 нм), или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила с 10 мМ ацетата аммония) и растворителя В (95% ацетонитрила, 5% воды с 10 мМ ацетата аммония).

В большей части примеров, для определения конечной чистоты использовали указанные два протокола введения при проведении аналитической LCMS.

Способ А: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; обнаружение: UV при 220 нм.

Способ В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин; обнаружение: UV при 220 нм.

В меньшей части примеров, для определения конечной чистоты использовали указанные протоколы введения при проведении аналитической LCMS.

Способ А: колонка: Sunfire C18, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 мин; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: UV при 220 и 254 нм.

Способ В: колонка: Xbridge Phenyl, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 мин; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: UV при 220 и 254 нм.

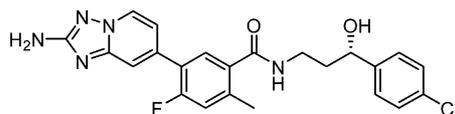
Способ С: колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 минут; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: UV при 220 и 254 нм.

Способ D: колонка: XBridge Phenyl, 3,0×150 мм, частицы 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ бикарбоната аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 минут; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: UV при 220 и 254 нм.

Большую часть масс-спектрометрического анализа проводили в условиях: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 2,11×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 2:98 вода:ацетонитрил с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 98:2 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 минут; скорость потока: 0,8 мл/мин; обнаружение: UV при 220 нм.

Если не указано иное, то протонный ЯМР-анализ проводили с подавлением сигнала воды.

Пример 1: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид.



1А: метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (66,0 мг, 0,102 ммоль), N,N-бис-Вос-2-амино-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1,41 г, 3,40 ммоль) и метил-4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1,00 г, 3,40 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли 1,4-диоксан (17 мл) и ортофосфат калия (2 М в H₂O) (5,10 мл, 10,2 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования N₂ в течение 5 мин, а затем перемешивали смесь при 80°C в течение 16 ч. Неочищенную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование градиентом EtOAc в Hex 0%→25%→50%) с получением метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (0,810 г, 2,02 ммоль, выход 60%) в качестве основного продукта и метил-5-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоата (0,520 г, 1,04 ммоль, выход 31%) в качестве минорного продукта.

5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат:

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,63 - 8,55 (м, 1H), 8,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20 - 7,14 (м, 1H), 7,11 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,56 (д, J=0,8 Гц, 9H).

MS ESI m/z 501,1 (M+H)⁺

1В: 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойная кислота: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент и метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензоат (1,06 г, 2,64 ммоль), а затем добавляли THF (11 мл), MeOH (2,2 мл) и 1 М водный гидроксид натрия (7,92 мл, 7,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и 1 н водн. HCl (100 мл). Смесь встряхивали, и разделяли фазы. Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали через Celite. Полученную тем самым неочищенную 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойную кислоту (1,00 г, 2,59 ммоль) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 387,0 (M+H)⁺

1С: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойная кислота: В круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали перемешивающий элемент и 5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойную кислоту (1,00 г, 2,59 ммоль), а затем добавляли DCM (6,47 мл) и TFA (6,47 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением трифторацетата 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (850 мг, 2,12 ммоль, выход 82%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

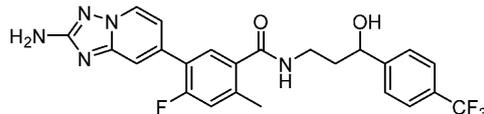
MS ESI m/z 287,3 (M+H)⁺

1: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид: В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и ВОР (24,9 мг, 0,0560 ммоль), гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (12,5 мг, 0,0560 ммоль) и трифторацетат 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (15 мг, 0,037 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли DMF (375 мкл) и DIPEA (65 мкл, 0,375 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамида (7,3 мг, 0,016 ммоль, выход 43%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,37 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 7,59 - 7,50 (м, 2H), 7,37 (с, 4H), 7,26 (ушир. д, J=11,9 Гц, 1H), 7,09 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,53 - 5,42 (м, 1H), 4,70 - 4,60 (м, 1H), 3,30 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,89 - 1,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 453,9 (M+H)⁺

Пример 2: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамид.



2А: 3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)пропаннитрил: К раствору метил-4-(трифторметил)бензоата (1,00 г, 4,80 ммоль) в безводном толуоле (4,8 мл) в атмосфере азота осторожно добавляли NaH (0,384 г, 9,60 ммоль). По каплям добавляли безводный ацетонитрил (1,25 мл, 24,0 ммоль), и нагревали полученную смесь при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную взвесь разбавляли гексанами, и твердое вещество выделяли путем фильтрования и промывали гексанами. Порошкообразное твердое вещество затем растворяли в воде (50 мл), и добавляли 1 н водный HCl (приблизительно 20 мл) при перемешивании до формирования осадка. Добавление 1 н HCl прекращали, когда достигали pH=0-1. Полученный осадок выделяли путем фильтрования и оставляли сушиться на воздухе, а затем в условиях высокого вакуума, с получением 3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)пропаннитрила (0,892 г, 4,18 ммоль, 62% чистота определена согласно ЯМР, выход 54%). Продукт использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H).

2В: 3-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-ол: Во флакон емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент и 3-оксо-3-(4-(трифторметил)фенил)пропаннитрил (0,300 г, 1,41 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли THF (7 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли комплекс боран-диметилсульфид (1,4 мл, 5 М в THF, 7,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой HPLC (растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В: 90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% TFA; колонка: Waters Atlantis 30×100 мм S5; градиент: 10-70% В) с получением 3-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-ола (0,150 г, 0,684 ммоль, выход 49%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (ушир. д, J=7,8 Гц, 2H), 7,57 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 4,81 (дд, J=3,8, 2,9 Гц, 1H), 2,88 (ушир. д, J=4,4 Гц, 2H), 2,02 - 1,70 (м, 2H).

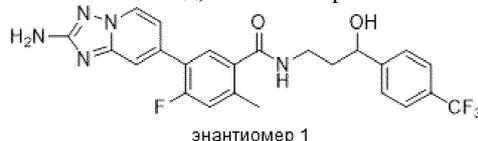
MS ESI m/z 220,05 (M+H)⁺

2: указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 1, заменяя гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)-пропан-1-ола 3-амино-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-олом, с получением рацемического 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамида (11,5 мг, 0,0240 ммоль, выход 32%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,61 - 7,50 (м, 4H), 7,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,11 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 4,74 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 3,37 - 3,27 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,87 (дт, J=14,6, 7,5 Гц, 2H).

MS ESI m/z 488,0 (M+H)⁺

Пример 3: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамид, энантиомер 1.

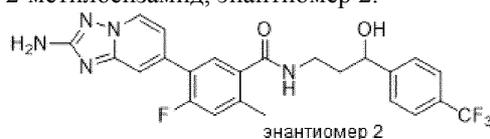


Рацемический 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамид разделяли на два отдельных стереоизомера с использованием хиральной SFC-хроматографии в следующих условиях: колонка: Chiral OD 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1,5 мл, 9,8 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым пик, концентрировали с получением энантиомера 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамида (2,9 мг, 0,0060 ммоль, выход 8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,40 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 7,70 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 7,63 - 7,57 (м, 4H), 7,29 (ушир. д, J=11,9 Гц, 1H), 7,12 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,95 - 1,83 (м, 2H).

MS ESI m/z 488,3 (M+H)⁺

Пример 4: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамид, энантиомер 2.

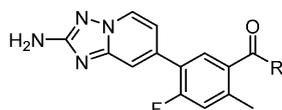


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-N-(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-2-метилбензамида (2,7 мг, 0,0060 ммоль, выход 8%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 3.

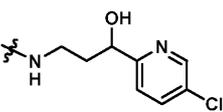
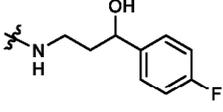
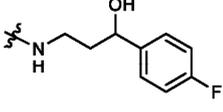
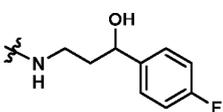
$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,40 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,71 (ушир. д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,63 - 7,57 (м, 4H), 7,29 (ушир. д, $J=11,9$ Гц, 1H), 7,12 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,96 - 1,82 (м, 2H).

MS ESI m/z 488,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

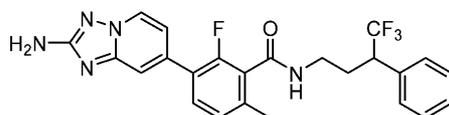
Соединения, представленные в табл. 1, получали способом, сходным с описанными в примерах 2, 3 и 4.



Пример №	Название	R	$\text{M}+\text{H}^+$	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ
5	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид		455,3	8,57 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,40 (ушир. т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,47 (м, 3H), 7,25 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 7,10 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,68 (дт, $J=8,6, 4,4$ Гц, 1H), 3,41 - 3,28 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,10 - 1,97 (м, 1H), 1,91 - 1,78 (м, 1H)
6	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид, энантиомер 1		455,3	8,65 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,54 (ушир. д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,40 (ушир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 3H), 7,29 (ушир. д, $J=11,9$ Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,71 (ушир. дд, $J=8,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,44 - 3,31 (м, 1H), 3,00 - 2,88 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,11 - 2,02 (м, 1H), 1,90 - 1,80 (м, 1H)

7	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид, энантиомер 2		455,3	8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,40 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (м, 3H), 7,28 (ушир. д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,12 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,71 (ушир. дд, $J=8,4, 4,1$ Гц, 1H), 3,44 - 3,32 (м, 1H), 2,99 - 2,89 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,11 - 2,03 (м, 1H), 1,90 - 1,81 (м, 1H)
8	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-4-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид		438,3	8,65 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,39 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,65 - 7,52 (м, 2H), 7,38 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,27 (ушир. д, $J=11,9$ Гц, 1H), 7,21 - 7,10 (м, 3H), 4,65 (ушир. т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,29 (кв, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,84 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H)
9	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-4-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид, энантиомер 1		438,3	8,65 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,38 (ушир. т, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 7,40 (ушир. дд, $J=8,1, 5,6$ Гц, 2H), 7,29 (ушир. д, $J=11,9$ Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 3H), 4,67 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 2,98 - 2,90 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,89 - 1,83 (м, 2H)
10	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-4-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид, энантиомер 2		438,0	8,65 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,38 (ушир. т, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 7,40 (ушир. дд, $J=8,1, 6,0$ Гц, 2H), 7,29 (ушир. д, $J=12,2$ Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 3H), 4,67 (ушир. т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,35 - 3,28 (м, 1H), 2,98 - 2,90 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,86 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H)

Пример 11: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-*N*-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамид.



11A: этил-3-(*N,N*-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат и этил-3-(*N*-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,125 г, 0,192 ммоль), этил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоат (1,00 г, 3,83 ммоль) и *N,N*-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (2,12 г, 4,60 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли 1,4-диоксан (19,2 мл) и 2М водный ортофосфат калия (5,8 мл, 11,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Неочищенную смесь очищали методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюирование градиентом EtOAc в Hex 0%→50%) с получением этил-3-(*N,N*-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (1,75 г, 3,40 ммоль, выход 89%) и этил-3-(*N*-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (0,136 г, 0,328 ммоль, выход 9%).

Этил-3-(*N,N*-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (м, 1H), 7,16 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,45 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,48 (с, 18H), 1,41 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Этил-3-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат: $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=7,6, 2,3$ Гц, 2H), 4,45 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,56 (с, 9H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

MS ESI m/z 415,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

11B: этил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент и этил-3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат (1,75 г, 3,40 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли DCM (8,5 мл) и TFA (8,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и использовали неочищенное вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 315,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

11C: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, этил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат (1,07 г, 3,23 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (0,679 г, 16,2 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли THF (35 мл) и H_2O (5,8 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 суток. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество разбавляли 1 н водным HCl (100 мл), промывали диэтиловым эфиром (50 мл), и концентрировали водную фазу в условиях вакуума с получением гидрохлорида 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (2,00 г, 3,10 ммоль, выход 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,70 - 7,62 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

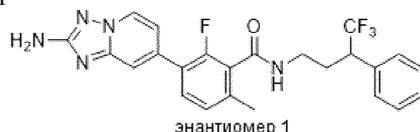
MS ESI m/z 286,8 ($\text{M}+\text{H}^+$)

11: Во флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин (81,0 мг, 0,397 ммоль) и гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (171 мг, 0,265 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли BOP (141 мг, 0,318 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,230 мл, 1,33 ммоль) и DMF (2,7 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 24% B, 24-64% B в течение 23 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамида (122 мг, 0,259 ммоль, выход 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 5H), 7,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,72 (тд, $J=10,1, 3,2$ Гц, 1H), 3,28 - 3,14 (м, 1H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 - 2,09 (м, 2H).

MS ESI m/z 472,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 12: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамид, энантиомер 1.



Рацемический 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамид разделяли на два отдельных стереоизомера с использованием хиральной SFC-хроматографии в следующих условиях: колонка: Chiral OJ 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 85% $\text{CO}_2/15\%$ IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Фракции, содержащие элюируемый первым пик, концентрировали с получением энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамида (39,7 мг, 0,0840 ммоль, выход 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 5H), 7,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (м, 1H), 3,24 - 3,15 (м, 1H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 - 2,09 (м, 2H)

MS ESI m/z 472,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 13: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамид, энантиомер 2.

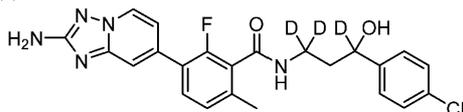


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(4,4,4-трифтор-3-фенилбутил)бензамида (39,9 мг, 0,085 ммоль, выход 32%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 12.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 5H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (м, 1H), 3,24 - 3,15 (м, 1H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,27 - 2,09 (м, 2H).

MS ESI m/z 472,1 (M+H)⁺

Пример 14: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2-фтор-6-метилбензамид.



14A: 3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1,3,3-d₃-1-ол: В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали перемешивающий элемент и 3-(4-хлорфенил)-3-оксипропаннитрил (0,500 г, 2,78 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли THF (9,3 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли алюмодейтерид лития (изотопная чистота 98%, 0,351 г, 8,35 ммоль) в THF (4,6 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили добавлением 1 н водного NaOH. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром и промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

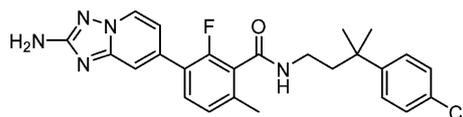
MS ESI m/z 189,2 (M+H)⁺

14: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 11, заменяя на финальной стадии 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин 3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1,3,3-d₃-1-олом, с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2-фтор-6-метилбензамида (46,1 мг, 0,101 ммоль, выход 38%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 - 8,58 (м, 2H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,80 (с, 2H).

MS ESI m/z 457,0 (M+H)⁺

Пример 15: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-метилбутил)-2-фтор-6-метилбензамид.



15A: 3-(4-хлорфенил)-3-метилбутановая кислота: В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и метил-4-(4-хлорфенил)-4-метилпентаноат (0,290 г, 1,21 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли моногидрат гидроксида лития (0,152 г, 3,61 ммоль), THF (4,5 мл) и H₂O (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума, разбавляли EtOAc (50 мл) и 1 н водным HCl (50 мл). Водную фазу промывали EtOAc (50 мл×2), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Смесь концентрировали в условиях вакуума и использовали в полученном виде на следующей стадии (предполагается выход 100%).

MS ESI m/z 224,95 (M-H)⁻

15B: В реакционный флакон емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент и 4-(4-хлорфенил)-4-метилпентановую кислоту (272 мг, 1,20 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем при 0°C добавляли толуол (4 мл), триэтиламин (669 мкл, 4,80 ммоль) и дифенилфосфориллазид (516 мкл, 2,40 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, затем разбавляли EtOAc (30 мл). Органическую фазу промывали 1 н водным HCl и соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество растворяли в трет-бутаноле (574 мкл, 60,0 ммоль), а затем добавляли хлорид олова (II) (11,4 мг, 0,0600 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 суток. Смесь концентрировали в условиях вакуума и повторно растворяли в смеси TFA (3 мл) и DCM (6 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В: 90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% TFA; колонка: Waters Atlan-

tis OBD 30×100 мм S5; градиент: 10-70% В) с получением трифторацетата 3-(4-хлорфенил)-3-метилбутан-1-амина (69,0 мг, 0,221 ммоль, выход 18,5%).

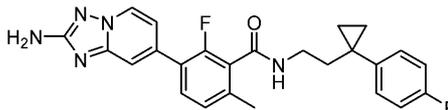
MS ESI m/z 197,85 ($M+H$)⁺

15: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 11, заменяя на финальной стадии 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин трифторацетатом 3-(4-хлорфенил)-3-метилбутан-1-амина, с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-метилбутил)-2-фтор-6-метилбензамида (8,1 мг, 0,0174 ммоль, выход 39%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,50 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 2,99 (дт, J=11,0, 5,5 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,88 - 1,81 (м, 2H), 1,31 (с, 6H).

MS ESI m/z 466,0 ($M+H$)⁺

Пример 16: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этил)-6-метилбензамид.



16А: 2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этан-1-амин: Во флакон емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент и 2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)ацетонитрил (0,250 г, 1,43 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли THF (7,1 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли комплекс боран-диметилсульфид (0,86 мл, 5 М в THF, 4,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенную смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В: 90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% TFA; колонка: Waters Atlantis OBD 30×100 мм S5; градиент: 10-100% В) с получением трифторацетата 2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этан-1-амина (135 мг, 0,460 ммоль, выход 32,3%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,26 (м, 2H), 7,14 (ушир. т, J=8,4 Гц, 2H), 2,76 - 2,61 (м, 2H), 1,90 - 1,70 (м, 2H), 0,92 - 0,64 (м, 4H).

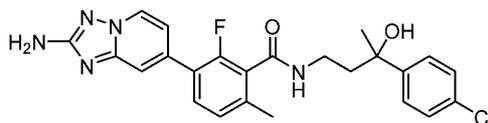
MS ESI m/z 180,1 ($M+H$)⁺

16: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 11, заменяя на финальной стадии 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин трифторацетатом 2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этан-1-амина, с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этил)-6-метилбензамида (22,3 мг, 0,0498 ммоль, выход 64%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,55 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 3,21 - 3,14 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,82 - 1,73 (м, 2H), 0,77 (ушир. д, J=12,1 Гц, 4H).

MS ESI m/z 448,0 ($M+H$)⁺

Пример 17: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксibuтил)-2-фтор-6-метилбензамид.



17А: 3-(4-хлорфенил)-3-гидроксibuтаннитрил: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент. Колбу дважды сушили в условиях вакуума, а затем добавляли THF (32,3 мл). Колбу охлаждали до -20°C, и добавляли раствор n-BuLi (7,8 мл, 2,5 М, 19,4 ммоль). В течение 10 мин по каплям добавляли раствор ацетонитрила (1,0 мл, 19,4 ммоль) в THF (8,1 мл). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч, и в течение 10 мин по каплям добавляли 1-(4-хлорфенил)этан-1-он (2,52 мл, 19,4 ммоль) в THF (8,1 мл). Смесь дополнительно перемешивали при -20°C в течение 15 мин и оставляли нагреваться до к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl. Согласно данным TLC большая часть исходного вещества оставалась непрореагировавшей. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали H₂O (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали через Celite. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (EtOAc в гексане, градиент 0%→40%, выдерживание 40%, 40 г силикагеля) с получением 3-(4-хлорфенил)-3-гидроксibuтаннитрила (492 мг, 2,51 ммоль, выход 13,0%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,45 - 7,40 (м, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 2H), 2,85 - 2,74 (м, 2H), 1,74 (с, 3H).

17В: трифторацетат 4-амино-2-(4-хлорфенил)бутан-2-ола: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент и 3-(4-хлорфенил)-3-гидроксibuтаннитрил (0,492 г, 2,51 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли THF (12,6 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли комплекс боран-диметилсульфид (1,5 мл, 5 М в THF, 7,54

ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% H₂O, 0,1% TFA; растворитель В: 90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% TFA; колонка: Waters Atlantis OBD 30×100 мм S5; градиент: 10-60% В) с получением трифторацетата 4-амино-2-(4-хлорфенил)бутан-2-ола (0,251 г, 0,800 ммоль, выход 32%). Смесь использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

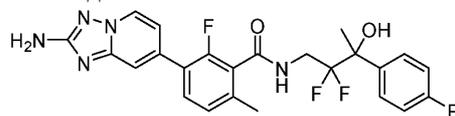
MS ESI m/z 199,8 (M+H)⁺.

17: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 11, заменяя на финальной стадии 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин трифторацетатом 4-амино-2-(4-хлорфенил)бутан-2-ола, с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида (0,9 мг, 0,0019 ммоль, выход 7%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,45 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 7,56 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 3,40 - 3,25 (м, 1H), 2,95 (тд, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,01 - 1,88 (м, 2H), 1,46 (с, 3H).

MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

Пример 18: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамид.



18А: этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоат: Смесь железа (168 мг, 3,00 ммоль), 1-(4-фторфенил)этан-1-она (138 мг, 1,00 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетата (609 мг, 3,00 ммоль) и йода (50,8 мг, 0,200 ммоль) в THF (2 мл) продували азотом и перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на картридже с силикагелем, элюируя 0-60% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоата (166 мг, 0,633 ммоль, выход 63%) в виде маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,06 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (т, J=1,5 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).

18В: 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид: К раствору этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоата (166 мг, 0,633 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0°C добавляли аммиак (7 н в MeOH) (0,36 мл, 2,53 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид, который использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 231,85 (M-H)⁻

18С: гидрохлорид 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола: К раствору 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид (148 мг, 0,635 ммоль) в THF (3 мл) добавляли комплекс борана и метилсульфида (2 М в THF) (1,6 мл, 3,17 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям метанола (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт затем обрабатывали 1 н водным HCl (2 мл) при 65°C в течение 1 ч, затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с Et₂O, и отбрасывали растворитель. Остаток сушили в условиях вакуума с получением неочищенного гидрохлорида 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (104 мг, 0,407 ммоль, выход 64%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (ушир. дд, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 3,08 - 2,93 (м, 1H), 1,63 (с, 3H).

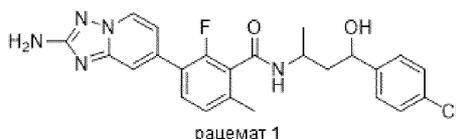
MS ESI m/z 220,0 (M+H)⁺

18: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для последней стадии Примера 11, заменяя на финальной стадии 4,4,4-трифтор-3-фенилбутан-1-амин гидрохлоридом 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола, с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида (21,0 мг, 0,043 ммоль, выход 58%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 3H), 7,09 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 4,03 - 3,86 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

MS ESI m/z 488,2 (M+H)⁺

Пример 19: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-ил]-2-фтор-6-метилбензамид, рацемат 1.



19А: 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-он (Ref. Euro. J. Med. Chem. 2009, 44, 1278-1287): К раствору 4-хлорбензальдегида (1,13 г, 8,00 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли D-пролин (0,184 г, 1,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в течение 18 ч. Добавляли DMSO (10 мл) и воду (2 мл), и перемешивали смесь дополнительно в течение 24 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, и распределяли остаток между EtOAc и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиент: 100% Hex→50% EtOAc в Hex) с получением 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-она (1,18 г, 5,92 ммоль, выход 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Согласно данным из литературы, целевой продукт будет иметь S-конфигурацию по положению OH с э.и. ~76%.

¹H-ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 7,37 - 7,29 (м, 4H), 5,15 (дд, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 3,39 (с, 1H), 2,95 - 2,75 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

19В: 3-амино-1-(4-хлорфенил)бутан-1-ол: К раствору 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-она (596 мг, 3,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетат аммония (1,85 г, 24,0 ммоль) и цианборгидрид натрия (377 мг, 6,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в течение 18 ч. Методом LCMS обнаруживали формированием двух отдельных пиков со значением m/z, соответствующим целевому продукту. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, и распределяли остаток между EtOAc и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-амино-1-(4-хлорфенил)бутан-1-ола (0,60 г, 3,0 ммоль, выход неочищ. 100%) в виде рыжеватого маслянистого продукта, которых использовали в полученном виде в последующих стадиях.

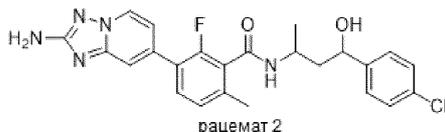
MS ESI m/z 200,1 (M+H)⁺

19: Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (29,2 мг, 0,100 ммоль), ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)бутан-1-ола (24,0 мг, 0,120 ммоль) и основания Хунига (0,070 мл, 0,40 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Методом LCMS обнаруживали формированием двух отдельных пиков со значением m/z для обоих, соответствующим целевому продукту. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% В, 19-59% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие элюируемый первым пик со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемической смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-ил]-2-фтор-6-метилбензамида (рацемат 1) (11,3 мг, 24,0 мкмоль, выход 24%) в виде смеси, элюируемой первой при препаративном разделении методом HPLC. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,37 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,63 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,93 (дт, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,63 (дт, J=13,5, 6,6 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -121,94.

MS ESI m/z 468,2 (M+H)⁺

Пример 20: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-ил]-2-фтор-6-метилбензамид, рацемат 2.



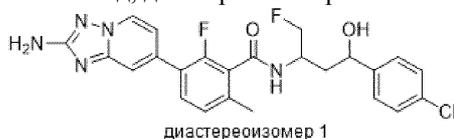
Указанное в заголовке соединение, рацемат 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипутан-2-ил]-2-фтор-6-метилбензамида (3,5 мг, 6,8 мкмоль, выход 7%), получали в виде элюируемого вторым пика со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту, полученному при препаративной очистке методом HPLC, описанному в примере 19.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,43 - 7,31 (м, 4H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,41 (д,

$J=4,6$ Гц, 1H), 4,70 - 4,61 (м, 1H), 4,24 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,80 - 1,60 (м, 2H), 1,19 (д, $J=6,6$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -122,00.

MS ESI m/z 468,2 (M+H)⁺

Пример 21: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, диастереоизомер 1.



21А: 4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-он (Ref. Sinha, S. C.; Duttan, S.; Sun, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8243-8246): В высушенной в печи круглодонной колбе емкостью 500 мл объединяли 1 М раствор трифлата дибутылбора в CH_2Cl_2 (20,0 мл, 20,0 ммоль) и основание Хунига (4,2 мл, 24,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) с получением бесцветного раствора при 0°C. По каплям добавляли 1-фторпропан-2-он (1,52 г, 20,0 ммоль), и цвет становился розоватым. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, медленно добавляли 4-хлорбензальдегид (1,41 г, 10,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и медленно гасили добавлением воды и избытка H_2O_2 (по 4 мл каждого). Фазы разделяли, и концентрировали органическую фазу до получения остатка. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 100% $\text{Hex} \rightarrow 80\%$ EtOAc в Hex). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением 4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-она (720 мг, 3,32 ммоль, выход 33%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H -ЯМР (499 МГц, CDCl_3) δ 7,40 - 7,32 (м, 4H), 5,24 (дт, $J=9,3$, 2,9 Гц, 1H), 4,90 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,82 - 4,80 (м, 1H), 3,00 - 2,91 (м, 2H); ^{19}F -ЯМР (470 МГц, хлороформ-d) δ -227,74.

21В: 3-амино-1-(4-хлорфенил)-4-фторбутан-1-ол: к раствору 4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-она (720 мг, 3,32 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетат аммония (1,54 г, 19,9 ммоль) и цианборгидрид натрия (313 мг, 4,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Методом LCMS обнаруживали два отдельных пика, оба со значением m/z , соответствующим целевому продукту. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, распределяли остаток между EtOAc и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-амино-1-(4-хлорфенил)-4-фторбутан-1-ола (0,800 г, 3,32 ммоль, выход неочищ. 100%) в виде светло-рыжеватого маслянистого вещества, которое использовали в полученном виде в последующих стадиях.

MS ESI m/z 218,1 (M+H)⁺

21С: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид: Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (292 мг, 1,00 ммоль), ВОР (663 мг, 1,50 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-4-фторбутан-1-ола (435 мг, 2,00 ммоль) и основания Хунига (0,70 мл, 4,00 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Методом LCMS обнаруживали формированием двух отдельных пиков со значением m/z , соответствующим целевому продукту. Смесь разбавляли EtOAc и водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (120 г силикагеля, градиент 100% $\text{DCM} \rightarrow 10\%$ MeOH в DCM) с получением двух отдельных смесей энантиомеров 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида: Элюируемое первым менее полярное вещество, представляющее собой минорный изолят 21С-1 (132 мг, 0,272 ммоль, выход 27%), выделяли в виде рыжеватого маслянистого полутвердого вещества. Элюируемое вторым более полярное вещество, представляющее собой основной изолят 21С-2 (164 мг, 0,338 ммоль, выход 34%), выделяли в виде не совсем белого твердого вещества. Оба изолята представляли собой смеси энантиомеров и подвергались в дальнейшем хиральному разделению.

21С-1: MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

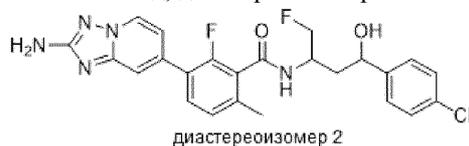
21С-2: MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

21: Изолят 21С-2 (164 мг, 0,338 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% $\text{CO}_2/40\%$ $\text{MeOH} + 0,1\%$ DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% $\text{CO}_2/40\%$ $\text{MeOH} + 0,1\%$ DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 900 мкл, 164,2 мг растворяли в 3 мл MeOH . Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением диастереоизомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (21,7 мг, 0,043 ммоль, э.и. >95%, выход 13%). Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (кв, J=8,5 Гц, 4H), 7,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,52 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,69 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=9,8, 4,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,34 (м, 1H), 4,09 (д, J=21,3 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,00 - 1,88 (м, 1H), 1,84 (дт, J=13,5, 6,5 Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -121,63 (отсутствие одного F).

MS ESI m/z 486,3 (M+H) $^+$

Пример 22: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, диастереоизомер 2.

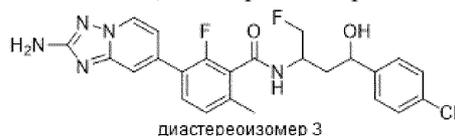


Указанное в заголовке соединение, диастереоизомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (29,6 мг, 0,060 ммоль, э.и. >95%, выход 18%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 21.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (кв, J=8,4 Гц, 4H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,50 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,69 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,57 - 4,48 (м, 1H), 4,49 - 4,38 (м, 1H), 4,17 - 4,02 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 1,84 (дт, J=13,7, 6,6 Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -121,60.

MS ESI m/z 486,3 (M+H) $^+$

Пример 23: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, диастереоизомер 3.

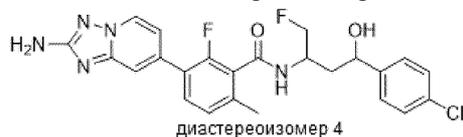


Изолят 21C-1 (132 мг, 0,272 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO $_2$ /35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO $_2$ /35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 600 мкл, 130,2 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением диастереоизомера 3 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (10,1 мг, 0,020 ммоль, э.и. >95%, выход 8%). Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 - 7,33 (м, 4H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,62 - 4,32 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,92 (с, 1H), 1,76 (д, J=8,6 Гц, 2H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -121,69.

MS ESI m/z 486,3 (M+H) $^+$

Пример 24: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамид, диастереоизомер 4.



Указанное в заголовке соединение, диастереоизомер 4 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (9,7 мг, 0,020 ммоль, э.и. >95%, выход 8%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 23.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 4H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,61 - 4,35 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,91 (с, 1H), 1,76 (д, J=8,4 Гц, 2H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -121,69.

MS ESI m/z 486,3 (M+H) $^+$

Пример 25: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 1.



25А: 1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-он (Ref. Sinha, S. C.; Duttan, S.; Sun, J. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8243-8246): В высушенной в печи круглодонной колбе емкостью 500 мл объединяли 1 М раствор трифлата дибутылбора в CH_2Cl_2 (20,0 мл, 20,0 ммоль) и основание Хунига (4,18 мл, 23,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) с получением бесцветного раствора при 0°C. По каплям добавляли 1-фторпропан-2-он (1,52 г, 20,0 ммоль), и цвет менялся на розоватый. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, медленно добавляли 4-фторбензальдегид (1,40 мл, 13,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и медленно гасили добавлением воды и H_2O_2 (по 4 мл каждого). Фазы разделяли, и концентрировали органический слой до получения остатка. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 100% $\text{Hex} \rightarrow 80\% \text{EtOAc}$ в Hex). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением 1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-она (730 мг, 3,65 ммоль, выход 27%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H -ЯМР (499 МГц, CDCl_3) δ 7,43 - 7,30 (м, 2H), 7,12 - 6,98 (м, 2H), 5,21 (дд, $J=9,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,95 - 4,72 (м, 2H), 3,00 (ддд, $J=17,4, 9,3, 2,4$ Гц, 1H), 2,86 (ддд, $J=17,4, 3,3, 2,6$ Гц, 1H).

25В: 3-амино-1-(4-фторфенил)-4-фторбутан-1-ол: К раствору 1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-она (730 мг, 3,65 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли ацетат аммония (1,69 г, 21,9 ммоль) и цианборгидрид натрия (344 мг, 5,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Методом LCMS обнаруживали два отдельных пика, оба со значением m/z , соответствующим целевому продукту. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, распределяли остаток между EtOAc и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде рыжеватого маслянистого вещества. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 100% $\text{DCM} \rightarrow 10\% \text{MeOH}$ в DCM) с получением двух отдельных менее полярных нежелательных веществ и более полярного (TLC на силикагеле $R_f \sim 0,2$, элюирование 10% MeOH в DCM) целевого 3-амино-1-(4-фторфенил)-4-фторбутан-1-ола (220 мг, 1,10 ммоль, выход 30%) в виде светло-рыжеватого маслянистого вещества.

^1H -ЯМР (499 МГц, CD_3OD) δ 7,52 - 7,38 (м, 2H), 7,09 (тд, $J=8,8, 6,6$ Гц, 2H), 4,98 (дд, $J=10,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,81 - 4,51 (м, 2H), 3,95 - 3,55 (м, 1H), 2,10 - 1,86 (м, 2H); ^{19}F -ЯМР (470 МГц, метанол- d_4) δ -116,77, -230,27, -231,70. ^1H -ЯМР указывал на соотношение диастереоизомеров, равное приблизительно 3:1.

25С: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамид: Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (120 мг, 0,409 ммоль), VOP (271 мг, 0,614 ммоль), 3-амино-4-фтор-1-(4-фторфенил)бутан-1-ола (82,3 мг, 0,409 ммоль) и основания Хунига (0,214 мл, 1,23 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Методом LCMS обнаруживали формированием двух отдельных пиков, оба со значением m/z , соответствующим целевому продукту, в соотношении приблизительно 3:1. Смесь разбавляли водой и EtOAc , и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc . Методом TLC на силикагеле (элюирование 10% MeOH в DCM) обнаруживали два близких, но разделимых пятна. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, градиент 100% $\text{DCM} \rightarrow 8\% \text{MeOH}$ в DCM) с получением двух отдельных смесей энантиомеров 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамида. Элюируемый первым, менее полярный минорный изолят 25С-01 (21,7 мг, 0,046 ммоль, выход 11%) получали в виде не совсем белого порошка. Элюируемый вторым, более полярный основной изолят 25С-02 (66,2 мг, 0,141 ммоль, выход 35%) также получали в виде не совсем белого порошка. Оба изолята представляли собой смеси энантиомеров и подвергались в дальнейшем хиральному разделению.

25С-01: MS ESI m/z 470,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

25С-02: MS ESI m/z 470,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

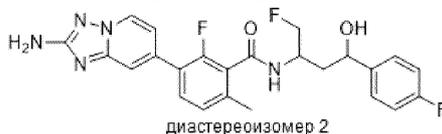
25: Изолят 25С-02 (66,2 мг, 0,141 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% $\text{CO}_2/40\% \text{MeOH} + 0,1\% \text{DEA}$; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% $\text{CO}_2/40\% \text{MeOH} + 0,1\% \text{DEA}$; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1800 мкл, 66,2 мг растворяли в 3 мл MeOH . Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением диастереоизомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-фторфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (17,9 мг, 0,037 ммоль, э.и. >95%,

выход 26%). Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 2H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=10,0, 7,8 Гц, 2H), 7,07 (дт, J=6,8, 1,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,45 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,70 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 4,58 - 4,47 (м, 1H), 4,43 (кв.д, J=9,3, 4,9 Гц, 1H), 4,10 (д, J=21,3 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,94 (дт, J=14,8, 7,6 Гц, 1H), 1,84 (дт, J=13,4, 6,5 Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -73,42, -115,94, -121,61.

MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

Пример 26: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 2.



Указанное в заголовке соединение, диастереоизомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамида (17,6 мг, 0,037 ммоль, выход 26%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 25.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (дд, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,68 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,51 (кв.д, J=9,4, 4,7 Гц, 1H), 4,46 - 4,36 (м, 1H), 4,08 (д, J=21,9 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,93 (дт, J=14,8, 7,5 Гц, 1H), 1,83 (дт, J=13,4, 6,6 Гц, 1H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -73,42, -115,94, -121,61.

MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

Пример 27: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 3.



Изолят 25C-01 (21,7 мг, 0,046 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO $_2$ /35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO $_2$ /35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 720 мкл, 21,6 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением диастереоизомера 3 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-фторфенил)-1-фтор-4-гидроксипутан-2-ил)-2-фтор-6-метилбензамида (2,8 мг, 5,96 мкмоль, э.и. >95%, выход 13%). Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,54 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,69 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,62 - 4,33 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,76 (т, J=6,7 Гц, 2H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -73,60, -116,23, -121,81.

MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

Пример 28: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 4.

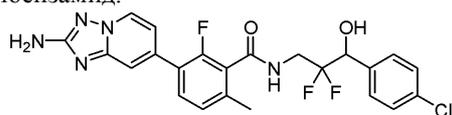


Указанное в заголовке соединение, диастереоизомер 4 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипутан-2-ил)-6-метилбензамида (3,1 мг, 6,6 мкмоль, выход 13%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 27.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 - 7,34 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,11 - 7,05 (м, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,75 - 4,66 (м, 1H), 4,61 - 4,33 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,76 (т, J=6,6 Гц, 2H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ -73,62, -116,20, -121,84.

MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

Пример 29: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



29A: 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ол (Ref. Org. Lett. 2010, 12, 4648-4651): К раствору 3-(4-хлорфенил)-3-оксопропаннитрила (1,08 г, 6,00 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли NaH (317 мг, 13,19 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 ч. Добавляли Selectfluor (4,67 г, 13,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Медленно добавляли 1 М ЛАН в THF (18,0 мл, 18,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный Na₂SO₄, и осторожно гасили реакционную смесь по капельным добавлением воды. Полученную суспензию разбавляли EtOAc, перемешивали и фильтровали, и промывали фильтрат смесью EtOAc и MeOH. Объединенный органический раствор концентрировали до рыжеватого пенистого вещества (2,55 г, 5,74 ммоль, выход 96% с чистотой ~50%). Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

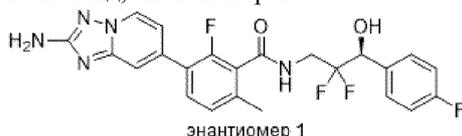
MS ESI m/z 222,2 (M+H)⁺

29: Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (29,2 мг, 0,100 ммоль), BOP (66,3 мг, 0,150 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (33,2 мг, 0,150 ммоль) и основания Хунига (0,07 мл, 0,400 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали, и очищали неочищенный фильтрат методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций иницировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (10,9 мг, 0,021 ммоль, выход 21%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 5H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,95 (д, J=16,2 Гц, 1H), 3,98 - 3,80 (м, 2H), 2,56 (с, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,63 (д, J=245,0 Гц), -116,66 (д, J=245,1 Гц), -121,34.

MS ESI m/z 490,3 (M+H)⁺

Пример 30: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1.



30A: 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол: к раствору 3-(4-фторфенил)-3-оксопропаннитрила (1,34 г, 8,21 ммоль) в THF (25 мл) медленно добавляли NaH (0,434 г, 18,1 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли Selectfluor (6,40 г, 18,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Медленно добавляли 1,0 М ЛАН в THF (24,6 мл, 24,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в атмосфере азота в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный Na₂SO₄, и осторожно гасили реакционную смесь по капельным добавлением воды. Полученную суспензию разбавляли EtOAc, перемешивали и фильтровали, и промывали фильтрат смесью EtOAc и MeOH. Объединенный органический раствор концентрировали с получением 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола в виде бесцветного маслянистого вещества (1,47 г, 7,14 ммоль, 87%). Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 206,1 (M+H)⁺

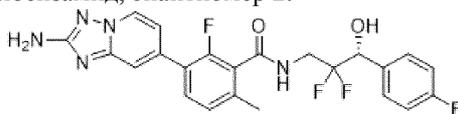
30: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-бензойной кислоты (63,0 мг, 0,22 ммоль), BOP (146 мг, 0,330 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (90,0 мг, 0,440 ммоль) и основания Хунига (0,15 мл, 0,880 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций иницировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Изолят затем подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях, аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза:

75% CO₂/25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 2500 мкл, 22,5 мг растворяли в 6 мл MeOH/MeCN. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (8,6 мг, 0,018 ммоль, э.и. >95%, выход 8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 3H), 7,22 (кв, J=9,4, 6,8 Гц, 3H), 7,07 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,91 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H) (утрата CH₂ и частичное подавление сигналов NH₂ вследствие подавления сигнала воды); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,75 (д, J=245,4 Гц), -114,23, -116,83 (д, J=244,4 Гц), -121,57.

MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Пример 31: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2.



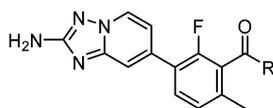
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (8,5 мг, 0,018 ммоль, выход 8%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 30.

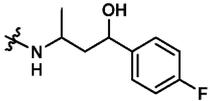
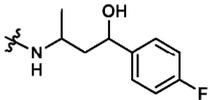
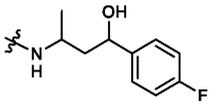
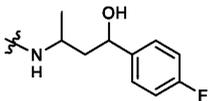
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 3H), 7,23 (дт, J=12,1, 5,6 Гц, 3H), 7,08 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,93 (дд, J=16,1, 6,6 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H) (утрата CH₂ вследствие подавления сигнала растворителя); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,75 (д, J=245,4 Гц), -114,23, -116,83 (д, J=244,4 Гц), -121,57.

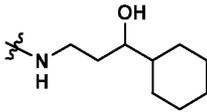
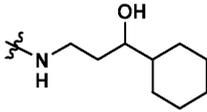
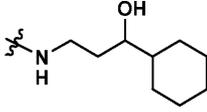
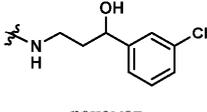
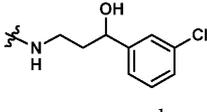
MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

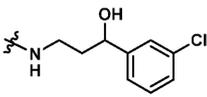
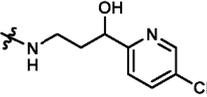
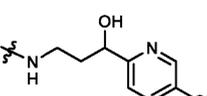
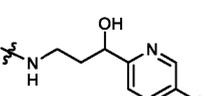
Соединения, представленные в табл. 2, получали способом, сходным с описанными в примерах 11, 12 и 13.

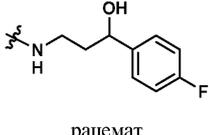
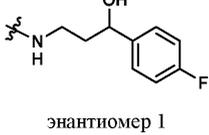
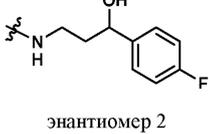
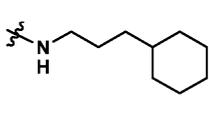
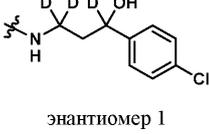


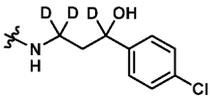
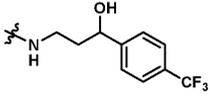
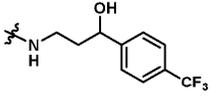
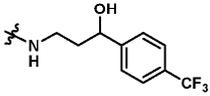
Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
32	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	<p>рацемат</p>	488,2	8,63 - 8,59 (м, 2H), 7,63 - 7,56 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (дд, <i>J</i> =8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,66 (м, 1H), 3,33 - 3,25 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,84 (кв, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H)
33	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	<p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	488,0	8,63 (ушир. т, <i>J</i> =5,3 Гц, 1H), 8,60 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,35 (дд, <i>J</i> =8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,66 (м, 1H), 3,40 - 3,24 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,84 (кв, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H)
34	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	<p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	488,3	8,63 (ушир. т, <i>J</i> =5,3 Гц, 1H), 8,60 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,35 (дд, <i>J</i> =8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,66 (м, 1H), 3,40 - 3,24 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,83 (кв, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H)
35	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(4-(4-фторфенил)-4-гидроксипропан-2-ил)-6-метилбензамид	<p>смесь диастереоизомеров</p>	452,1	8,75 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 8,60 (ушир. д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (ушир. т, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 2H), 7,32 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,25 (ушир. д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,15 (ушир. т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 4,69 - 4,61 (м, 1H), 4,00 - 3,92 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,99 - 1,91 (м, 1H), 1,65 (дт, <i>J</i> =13,4, 6,6 Гц, 1H), 1,17 (ушир. д, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H)

36	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(4-(4-фторфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 1	 <p>диастереоизомер 1 элюируемый первым</p>	452,1	8,60 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=8,5, 5,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,65 - 4,60 (м, 1H), 3,95 (дт, $J=14,3, 7,1$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,97 - 1,90 (м, 1H), 1,63 (дт, $J=13,4, 6,6$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)
37	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(4-(4-фторфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 2	 <p>диастереоизомер 2 элюируемый вторым</p>	451,9	8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,56 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=8,2, 5,8$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,66 (дт, $J=8,8, 4,3$ Гц, 1H), 4,27 - 4,18 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,78 - 1,64 (м, 2H), 1,18 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)
38	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(4-(4-фторфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 3	 <p>диастереоизомер 3 элюируемый третьим</p>	452,1	8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,56 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,37 (дд, $J=8,1, 6,0$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (ушир. т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,69 - 4,63 (м, 1H), 4,27 - 4,19 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,77 - 1,63 (м, 3H), 1,19 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)
39	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(4-(4-фторфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-6-метилбензамид, диастереоизомер 4	 <p>диастереоизомер 4 элюируемый четвертым</p>	452,1	8,60 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,57 (ушир. д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=8,2, 5,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,66 - 4,60 (м, 1H), 3,95 (дт, $J=14,3, 7,4$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,94 (дт, $J=14,0, 7,2$ Гц, 1H), 1,63 (дт, $J=13,4, 6,7$ Гц, 1H), 1,16 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)

40	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-циклогексил-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	 рацемат	426,1	8,60 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,56 - 3,24 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,79 - 1,56 (м, 6H), 1,53 - 1,43 (м, 1H), 1,29 - 0,89 (м, 6H)
41	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-циклогексил-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	426,1	8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,42 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,52 - 3,25 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,79 - 1,58 (м, 6H), 1,54 - 1,44 (м, 1H), 1,29 - 0,91 (м, 6H)
42	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-циклогексил-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым	426,1	8,61 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,41 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,49 - 3,25 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,79 - 1,58 (м, 6H), 1,54 - 1,44 (м, 1H), 1,29 - 0,91 (м, 6H)
43	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	 рацемат	454,1	8,66 - 8,57 (м, 2H), 7,59 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,39 - 7,35 (м, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,22 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,47 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,67 (кв, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,56 - 2,48 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,82 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H).
44	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	454,1	8,64 (ушир. т, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 2H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,54 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,70 - 4,65 (м, 1H), 3,40 - 3,25 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,84 (кв, $J=6,5$ Гц, 2H)

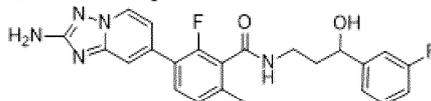
45	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	454,1 8,64 (ушир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 2H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,54 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,70 - 4,65 (м, 1H), 3,40 - 3,25 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,84 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H)
46	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	 <p>рацемат</p>	455,2 8,64 (ушир. т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,73 - 4,68 (м, 1H), 3,54 - 3,30 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09 - 2,00 (м, 1H), 1,85 - 1,77 (м, 1H)
47	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	455,3 8,64 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,21 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,68 (ушир. д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,70 (дт, $J=8,7, 4,2$ Гц, 1H), 3,60 - 3,51 (м, 1H), 3,45 - 3,32 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,08 - 1,99 (м, 1H), 1,85 - 1,76 (м, 1H)
48	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	455,1 8,64 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,68 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,70 (дт, $J=8,7, 4,5$ Гц, 1H), 3,60 - 3,51 (м, 1H), 3,45 - 3,32 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,08 - 1,99 (м, 1H), 1,85 - 1,76 (м, 1H)

49	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид	 <p>рацемат</p>	438,3	8,67 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,63 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=8,4, 5,6$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 - 7,13 (м, 3H), 4,67 (ушир. т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,37 - 3,27 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,87 - 1,78 (м, 2H)
50	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	438,2	8,64 (ушир. т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=8,4, 5,6$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,66 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,31 (д.квин, $J=12,8, 6,3$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,87 - 1,78 (м, 2H)
51	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	438,1	8,63 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=8,2, 5,8$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,66 (ушир. т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,32 (д.квин, $J=12,8, 6,4$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,87 - 1,79 (м, 2H)
52	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-циклогексилпропил)-2-фтор-6-метилбензамид		410,1	8,65 - 8,53 (м, 2H), 7,56 (тд, $J=7,9, 3,7$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 3,22 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,72 - 1,46 (м, 7H), 1,28 - 1,06 (м, 6H), 0,91 - 0,79 (м, 2H)
53	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3- d_3)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	457,1	8,70 - 8,54 (м, 2H), 7,61 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46 - 7,35 (м, 4H), 7,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,83 (с, 2H)

54	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	457,1	8,63 - 8,58 (м, 2H), 7,58 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 4H), 7,23 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,81 (с, 2H)
55	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-6-метилбензамид	 <p>рацемат</p>	488,1	8,67 (ушир. т, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,71 (ушир. д, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,61 - 7,55 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,23 (ушир. д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 3,43 - 3,28 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,91 - 1,82 (м, 2H)
56	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	488,3	8,66 (ушир. д, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 8,61 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,72 (ушир. д, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,63 - 7,56 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (ушир. д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 5,61 (ушир. д, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (м, 1H), 3,43 - 3,29 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,92 - 1,82 (м, 2H)
57	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	488,0	8,66 (ушир. т, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,72 (ушир. д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,63 - 7,56 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (ушир. д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,62 (ушир. д, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (м, 1H), 3,44 - 3,29 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,91 - 1,82 (м, 2H)

58	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил- <i>N</i> -(3-метил-3-фенилбутил)бензамид		432,0	8,59 (дд, $J=6,6$, 4,0 Гц, 1H), 8,55 - 8,48 (м, 1H), 7,59 - 7,52 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (ушир. д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 7,02 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 3,04 - 2,97 (м, 2H), 2,51 (ушир. с, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,90 - 1,82 (м, 2H), 1,32 (с, 6H).
59	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	468,3	8,62 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,46 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,58 (ушир. т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 3H), 7,40 (ушир. д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,21 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,41 - 3,25 (м, 1H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,03 - 1,91 (м, 2H)
60	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым	468,3	8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,47 (ушир. т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,53 - 7,46 (м, 3H), 7,40 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 3,36 - 3,24 (м, 1H), 3,04 - 2,93 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,03 - 1,90 (м, 2H)
61	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	488,3	8,80 (ушир. т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,58 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (ушир. т, $J=7,0$ Гц, 3H), 7,01 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,02 - 3,86 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,62 (с, 3H)
62	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым	488,3	8,80 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 3H), 7,01 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,01 - 3,85 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,63 (с, 3H)

Пример 63: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-*N*-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 1.



энантиомер 1

63A: 3-(3-фторфенил)-3-оксопропаннитрил: К раствору метил-3-фторбензоата (1,00 г, 6,50 ммоль) в безводном толуоле (6 мл) при к.т. в атмосфере азота осторожно добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,520 г, 13,0 ммоль). Затем, смесь нагревали до 80°C и обрабатывали безводным ацетонитрилом (1,6 мл, 30,9 ммоль) путем покапельного добавления. После нагревания в течение ночи, смесь оставляли охлаждаться до к.т. и разбавляли гексанами. Твердое вещество выделяли путем фильтрации и промывали беспримесными гексанами. Твердое вещество растворяли в воде (30 мл), и

медленно обрабатывали полученный раствор 1 н водным HCl при перемешивании до появления осадка и достижения pH=4-5. Осадок выделяли путем фильтрования и оставляли сушиться на воздухе. Фильтрат затем помещали в условия высокого вакуума на несколько часов с получением 3-(3-фторфенил)-3-оксопропаннитрила (776 мг, 4,76 ммоль, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (дт, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,55 (тд, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), нет подавления сигнала воды.

63В: трифторацетат 3-амино-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола: Под защитным слоем азота раствор 3-(3-фторфенил)-3-оксопропаннитрил (300 мг, 1,839 ммоль) в безводном THF (9,19 мл) осторожно обрабатывали 5 М комплексом борана и диметилсульфида в диэтиловом эфире (1,8 мл, 9,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. К смеси по каплям добавляли метанол (5 мл), и перемешивали раствор в течение 30 мин при к.т. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенную смесь растворяли в MeOH и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Sunfire C18, 50×250 мм, 10 мкм, растворитель А=90% H₂O, 10% ацетонитрил, 0,1% TFA; растворитель В=90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% TFA; 100 мл/мин, градиент 0-100% В в течение 15 мин, выдерживание при 100% В в течение 4 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в условиях вакуума, а затем помещали остаток в условия высокого вакуума на ночь с получением трифторацетата 3-амино-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола (224 мг, 1,32 ммоль, выход 43%) в виде прозрачного бесцветного маслянистого вещества.

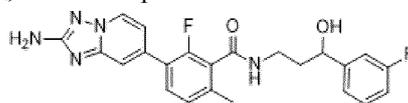
MS ESI m/z 169,9 (M+H)⁺

63: К раствору гидрохлорида 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (25 мг, 0,077 ммоль) и трифторацетата 3-амино-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола (28,5 мг, 0,101 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (44,5 мг, 0,101 ммоль), а затем DIPEA (0,068 мл, 0,387 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем смесь фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% В, 13-53% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие рацемат продукта, объединяли и сушили методом центробежного упаривания до получения остатка. В дальнейшем остаток очищали для разделения отдельных энантиомеров с использованием хиральной SFC в следующих условиях: колонка: Chiral OD 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; подробности введения: введения 1 мл остатка, растворенного в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамида (5,3 мг, 0,0121 ммоль, выход 14,9%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,58 (м, 2H), 7,61 (ушир. т, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 - 7,32 (м, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 3H), 7,14 - 6,99 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 5,46 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,75 - 4,65 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,86 (кв, J=6,7 Гц, 2H), нет подавления сигнала воды. Два протона по-видимому маскировались пиком воды.

MS ESI m/z 438,3 (M+H)⁺

Пример 64: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 2



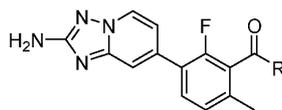
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамида (5,4 мг, 0,0123 ммоль, выход 15,9%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 63.

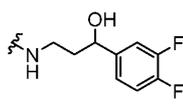
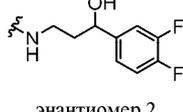
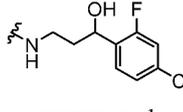
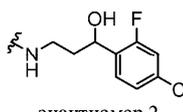
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (ушир. д, J=6,9 Гц, 2H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 1H), 7,27 - 7,14 (м, 3H), 7,10 - 7,01 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 5,47 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,74 - 4,65 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,85 (кв, J=6,5 Гц, 2H).

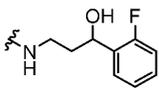
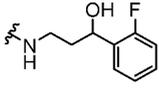
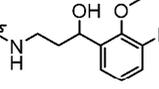
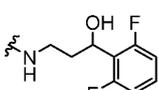
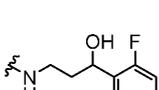
MS ESI m/z 438,3 (M+H)⁺

Соединения, представленные в табл. 3, получали способом, сходным с описанными в примерах 63 и 64. На первой стадии использовали различные алкилбензоаты вместо метил-3-фторбензоата.

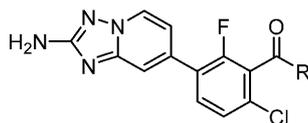


Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
65	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлор-2-метоксифенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	<p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	484,0	8,61 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 8,58 (т, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 7,58 (ушир. т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 (ушир. д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,07 - 7,00 (м, 3H), 6,08 (с, 2H), 5,23 (ушир. с, 1H), 4,98 - 4,90 (м, 1H), 3,84 - 3,75 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,91 - 1,81 (м, 1H), 1,77 - 1,63 (м, 1H), нет подавления сигнала воды. Два протона по-видимому маскировались пиком воды.

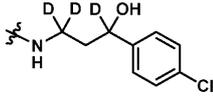
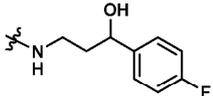
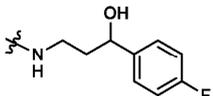
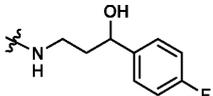
66	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	456,1 8,69 - 8,54 (м, 2H), 7,59 (ушир. т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 - 7,34 (м, 2H), 7,28 - 7,16 (м, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,18 - 5,97 (м, 2H), 5,51 (ушир. с, 1H), 4,68 (ушир. т, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,84 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H), нет подавления сигнала воды. Два протона по-видимому маскировались пиком воды.
67	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	456,1 8,64 - 8,57 (м, 2H), 7,59 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,23 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 5,51 (ушир. с, 1H), 4,72 - 4,63 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,84 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), нет подавления сигнала воды. Два протона по-видимому маскировались пиком воды.
68	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	472,2 8,65 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,56 (дт, $J=13,7$, 8,1 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,56 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,93 (дт, $J=8,7$, 4,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,35 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,93 - 1,75 (м, 2H), нет подавления сигнала воды.
69	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(4-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	472,2 8,65 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,56 (дт, $J=13,7$, 8,1 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,56 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,93 (дт, $J=8,7$, 4,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,89 - 1,80 (м, 2H), нет подавления сигнала воды.

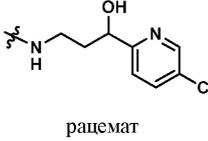
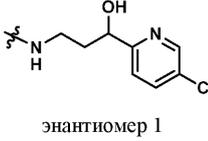
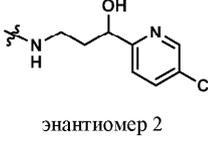
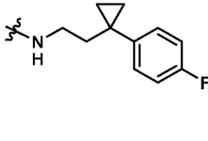
70	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым	438,3	8,65 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 - 7,47 (м, 3H), 7,41 - 7,27 (м, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,14 (ушир. т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,46 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,05 - 4,86 (м, 1H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,93 - 1,73 (м, 2H), нет подавления сигнала воды.
71	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	438,0	8,67 - 8,62 (м, 1H), 8,62 - 8,58 (м, 1H), 7,61 - 7,51 (м, 2H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 7,17 - 7,11 (м, 1H), 7,07 - 7,02 (м, 1H), 6,09 - 6,04 (м, 2H), 5,48 - 5,44 (м, 1H), 4,99 - 4,93 (м, 1H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 3H), 1,93 - 1,79 (м, 2H), нет подавления сигнала воды.
72	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(3-(3-фтор-2-метоксифенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	467,9	8,67 - 8,55 (м, 2H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,31 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,18 - 7,08 (м, 2H), 7,08 - 6,99 (м, 1H), 6,09 - 6,02 (м, 2H), 5,39 - 5,33 (м, 1H), 5,02 - 4,95 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 3H), 1,91 - 1,71 (м, 2H), нет подавления сигнала воды.
73	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(2,6-дифторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым	455,8	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 - 8,57 (м, 2H), 7,58 (ушир. т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,36 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 3H), 6,07 (с, 2H), 5,48 (ушир. д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,07 - 5,01 (м, 1H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,19 (д.кв, $J=13,9$, 7,0 Гц, 1H), 1,96 - 1,88 (м, 1H).
74	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(2,6-дифторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым	456,1	8,70 - 8,64 (м, 1H), 8,63 - 8,58 (м, 1H), 7,61 - 7,55 (м, 1H), 7,50 - 7,46 (м, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,09 - 7,02 (м, 3H), 6,09 - 6,04 (м, 2H), 5,57 - 5,54 (м, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,39 - 3,31 (м, 2H), 2,34 - 2,28 (м, 3H), 2,25 - 2,15 (м, 1H), 1,97 - 1,86 (м, 1H), нет подавления сигнала воды.

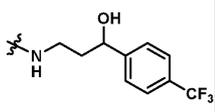
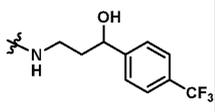
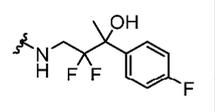
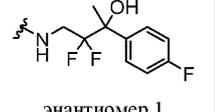
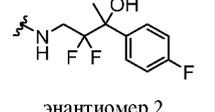
Соединения, представленные в табл. 4, получали способом, сходным с описанными в Примерах 11, 12 и 13, где на первой стадии метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат использовали вместо этил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоата.



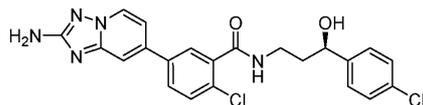
Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
75	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-фторбензамид	<p>рацемат</p>	477,1	8,77 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 7,72 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,40 - 7,34 (м, 4H), 7,03 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 1,79 (с, 2H)
76	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-фторбензамид, энантиомер 1	<p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	477,3	8,77 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 4H), 7,03 (ушир. д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 1,79 (с, 2H)

77	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3- d_3)-2-фторбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	477,3	8,77 (с, 1H), 8,62 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 4H), 7,03 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,79 (с, 2H)
78	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бенз амид	 <p>рацемат</p>	457,8	8,79 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,5, 5,8$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,35 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,70 - 4,65 (м, 1H), 3,34 - 3,27 (м, 1H), 1,86 - 1,77 (м, 2H)
79	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бенз амид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	458,0	8,80 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,5, 5,6$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,38 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,69 - 4,64 (м, 1H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 1,87 - 1,76 (м, 2H)
80	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бенз амид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	458,2	8,80 (ушир. т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,5, 5,8$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,38 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,69 - 4,64 (м, 1H), 3,34 - 3,27 (м, 1H), 1,87 - 1,76 (м, 2H)

81	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>рацемат</p>	475,0 8,81 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,72 (дт, $J=8,2, 3,8$ Гц, 1H), 3,47 - 3,29 (м, 1H), 2,11 - 2,01 (м, 1H), 1,86 - 1,77 (м, 1H)
82	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомер 1	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	475,2 8,82 (ушир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,72 (дт, $J=8,8, 4,3$ Гц, 1H), 3,47 - 3,32 (м, 1H), 2,10 - 2,01 (м, 1H), 1,86 - 1,77 (м, 1H)
83	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомер 2	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	475,3 8,82 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,57 - 8,53 (м, 1H), 7,94 (дд, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,72 (дт, $J=8,2, 4,1$ Гц, 1H), 3,48 - 3,33 (м, 1H), 2,10 - 2,01 (м, 1H), 1,87 - 1,77 (м, 1H)
84	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этил)бензамид		468,0 8,72 (ушир. т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,72 (ушир. т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57 - 7,46 (м, 2H), 7,39 (дд, $J=8,4, 5,7$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 3,25 - 3,11 (м, 2H), 1,86 - 1,72 (м, 2H), 0,77 (ушир. д, $J=16,3$ Гц, 4H).

85	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор- <i>N</i> -(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)бензамид, энантиомер 1		508,0	8,83 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,76 - 7,68 (м, 3H), 7,58 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (ушир. с, 1H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,81 - 4,75 (м, 1H), 3,38 (с, 1H), 1,90 - 1,80 (м, 2H)
86	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор- <i>N</i> -(3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пропил)бензамид, энантиомер 2		508,0	8,85 (ушир. т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,61 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 3H), 7,57 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,80 - 4,73 (м, 1H), 3,40 - 3,29 (м, 1H), 1,88 - 1,80 (м, 2H)
87	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид		508,1	8,99 (ушир. т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (ушир. дд, $J=7,9, 5,8$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,07 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,04 - 3,83 (м, 2H), 1,63 (с, 3H)
88	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид, энантиомер 1		508,1	9,00 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (ушир. дд, $J=7,9, 5,8$ Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,01 - 3,83 (м, 2H), 1,62 (с, 3H)
89	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид, энантиомер 2		508,1	9,00 (ушир. т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (ушир. дд, $J=8,2, 5,8$ Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19 (ушир. т, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,00 - 3,84 (м, 2H), 1,62 (с, 3H)

Пример 90: (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-хлор-*N*-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.



90А: *N,N*-бис-Вос-2-амино-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин: К суспензии 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-2-амин (8,00 г, 37,6 ммоль) в DCM (80 мл) и MeCN (80 мл) добавляли (Вос)₂O (21,8 мл, 94,0 ммоль) и DMAP (1,84 г, 15,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления до 1/3 объема и разбавляли H₂O (50 мл). Дальнейшее удаление органических растворителей в условиях пониженного давления приводило к получению суспензии твердого вещества в воде. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (3×25 мл), и сушили в условиях вакуума с получением *N,N*-бис-Вос-2-амино-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (15,5 г, 37,5 ммоль, выход 100%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=7,3, 2,0$ Гц, 1H),

1,48 (с, 18H).

MS m/z 412,9 (M+H)⁺

90B: метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоат и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоат: Смесь N,N-бис-Вос-2-амино-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (500 мг, 1,21 ммоль), (4-хлор-3-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (259 мг, 1,21 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (39,4 мг, 0,060 ммоль) и K₃PO₄ (2 М водн.) (1,82 мл, 3,63 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) продували N₂. Затем, смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на картридже с силикагелем, элюируя 0-50%, а затем 50% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие два целевых продукта, собирали по отдельности и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата (262 мг, 0,521 ммоль, выход 43%) и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата (173 мг, 0,429 ммоль, выход 36%).

Метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоат: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,89 - 7,86 (м, 1H), 7,72 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,49 (с, 18H).

MS ESI m/z 503,3 (M+H)⁺

Метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоат: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,1, 2,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,57 (с, 9H).

MS ESI m/z 403,2 (M+H)⁺

90C: трифторацетат метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата: К смеси метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата (262 мг, 0,521 ммоль) и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата (173 мг, 0,429 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1,20 мл, 15,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного трифторацетата метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 303,1 (M+H)⁺

90D: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоат лития: К раствору неочищенного трифторацетата метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата (288 мг, 0,951 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (140 мг, 3,33 ммоль) в H₂O (2 мл). Полученную взвесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата лития в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

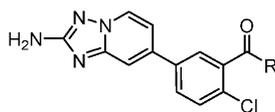
MS ESI m/z 289,1 (M+H)⁺

90: Суспензию неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлорбензоата лития (20 мг, 0,068 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (15 мг, 0,068 ммоль), WOP (36 мг, 0,081 ммоль) и DIPEA (0,060 мл, 0,34 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% B, 14-54% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (24,5 мг, 0,053 ммоль, выход 79%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,25 (дд, J=6,9, 1,8 Гц, 1H), 4,68 (ушир. т, J=6,2 Гц, 1H), 1,84 (кв, J=7,3 Гц, 2H).

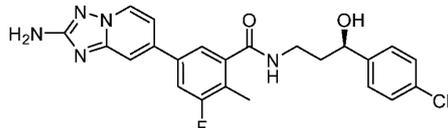
MS ESI m/z 455,9 (M+H)⁺

Соединения, представленные в табл. 5, получали способом, сходным с описанным в примере 90.



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
91	(S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)бензамид		455,9	8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 (ушир. т, J=5,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (м, 1H), 1,84 (кв, J=6,6 Гц, 2H)
92	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-фенилбутыл)бензамид		420,1	8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,50 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,15 (м, 6H), 3,20 - 3,10 (м, 2H), 2,88 - 2,79 (м, 1H), 1,81 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 3H)
93	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-гидрокси-3-фенилбутыл)бензамид		436,0	8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,35 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,37 - 7,30 (м, 3H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 3,34 - 3,23 (м, 1H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,07 - 1,91 (м, 2H), 1,47 (с, 3H)

Пример 94: (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамид.



94 А: N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин: Смесь N,N-бис-Вос-2-амино-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (10,0 г, 24,2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (7,37 г, 29,0 ммоль), ацетата калия (7,12 г, 72,6 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,988 г, 1,21 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) продували N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли EtOAc (400 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали H₂O (100 мл), а затем солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт растирали со смесью эфир/гексан (10 мл/90 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали гексанами (2×10 мл) и сушили в условиях вакуума с получением N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (10,93 г, 23,7 ммоль, выход 98%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (дд, J=6,8, 1,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,37 (дд, J=6,8, 1,1 Гц, 1H), 1,45 (с, 18H), 1,38 (с, 12H).

MS ESI m/z 379,4 (M+H)⁺ в виде бороновой кислоты

94В: метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат: Смесь N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (279 мг, 0,607 ммоль), метил-5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (150 мг, 0,61 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (19,8 мг, 0,030 ммоль) и K₃PO₄ (2 М водн.) (0,91 мл, 1,82 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) продували N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии на картридже с силикагелем, элюируя 0-50%, а затем 50% EtOAc в Hex. Фракции, содержащие целевые

продукты, собирали по отдельности и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (183 мг, 0,366 ммоль, выход 60,2%) и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (73,0 мг, 0,182 ммоль, выход 30%).

Метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат: ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (дд, $J=7,2, 0,7$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=10,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=7,2, 1,9$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,57 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,49 (с, 18H).

MS ESI m/z 501,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат: ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,77 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=10,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,1, 1,8$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,57 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,57 (с, 9H).

MS ESI m/z 401,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

94С: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат трифторацетат: К смеси метил-5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (183 мг, 0,366 ммоль) и метил-5-(N-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (73,0 мг, 0,182 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,85 мл, 11,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного трифторацетата метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 301,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

94D: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат лития: К раствору неочищенного трифторацетата метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (165 мг, 0,549 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (81 мг, 1,92 ммоль) в H₂O (1,5 мл). Полученную взвесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата лития в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 287,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

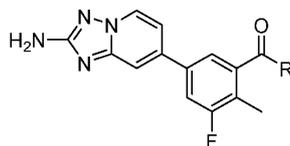
94: Суспензию неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата лития (20 мг, 0,068 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (15,2 мг, 0,068 ммоль), BOP (36 мг, 0,082 ммоль) и DIPEA (0,060 мл, 0,341 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамида (10,2 мг, 0,022 ммоль, выход 33%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,46 (ушир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,70 - 4,63 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,85 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H).

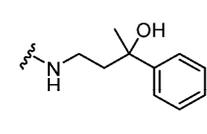
MS ESI m/z 454,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Соединения, представленные в табл. 6 получали способом, сходным с описанным в примере 94.

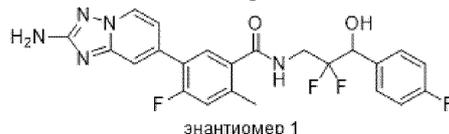
Таблица 6



Пример №	Название	R	M+H ⁺	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ
95	5-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-3-фтор-2-метил-N-(3-фенилбутил)бензамид		418,3	8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,45 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 2H), 7,28 - 7,24 (м, 3H), 7,21 - 7,16 (м, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,22 - 3,08 (м, 2H), 2,85 - 2,76 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,82 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,24 (д, $J=6,9$ Гц, 3H)

96	5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-N-(3-гидрокси-3-фенилбутил)-2-метилбензамид	 <p style="text-align: center;">рацемат</p>	434,3 8,59 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,30 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. с, 1H), 7,72 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,28 - 7,24 (м, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,08 - 1,92 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)
----	---	--	--

Пример 97: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид, энантиомер 1



97А: 4-фтор-5-йод-2-метилбензойная кислота: К смеси 4-фтор-2-метилбензойной кислоты (5,00 г, 32,4 ммоль) в АсОН (40 мл) добавляли I_2 (9,06 г, 35,7 ммоль), периодат натрия (3,47 г, 16,2 ммоль) и серную кислоту (0,259 мл, 4,87 ммоль). Смесь перемешивали при 110-120°C в течение 6 ч. Дополнительно добавляли I_2 (4,00 г, 15,8 ммоль), и перемешивали смесь при 120°C в течение 4 ч. Методом LCMS обнаруживали, что дополнительное количество I_2 не влияло положительным образом на развитие реакции. Смесь выливали на влажный лед при перемешивании. Добавляли водный $Na_2S_2O_3$ до изменения цвета на светло-желтый. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрования, а затем растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$, затем водой, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток кристаллизовали из смеси IPA/вода (приблизительно 10:1) при охлаждении. Твердое вещество выделяли путем фильтрования с получением 2,2 г твердого вещества, которое согласно данным LCMS было существенно загрязнено непрореагировавшей исходной 4-фтор-2-метилбензойной кислотой. Данное твердое вещество отставляли. Маточные растворы после перекристаллизации концентрировали в условиях вакуума с получением содержащей примеси 4-фтор-5-йод-2-метилбензойной кислоты (3,50 г, 12,5 ммоль, выход 39%, чистота ~50%). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки или охарактеризации.

97В: 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойная кислота: В толстостенном флаконе емкостью 5 мл смесь N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (250 мг, 0,543 ммоль), 4-фтор-5-йод-2-метилбензойной кислоты (319 мг, 1,14 ммоль) (чистота приблизительно 50%), $PdCl_2(dtbpf)$ (17,7 мг, 0,0270 ммоль) и 2 М водного K_3PO_4 (1,09 мл, 2,17 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали путем барботирования смеси азотом. Толстостенный флакон герметизировали, и перемешивали смесь при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Методом LCMS в смеси обнаруживали целевой бис-Вос-продукт ($M+N=486,2$), но моно-Вос-продукт ($M+N=387,2$) был основным продуктом. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Не совсем белый осадок выделяли путем фильтрования и промывали водой и EtOAc. Методом LCMS полученного серого твердого изолята обнаруживали m/z , который соответствовал моно-Вос-продукту (98,5 мг, 0,255 ммоль, выход 47%). Данное вещества отставляли в сторону в качестве изолята 1. Органический фильтрат концентрировали в условиях вакуума и помечали как изолят 2; LCMS-анализом изолята 2 обнаруживали m/z , соответствующий целевому продукту, 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоте (97 мг, 0,20 ммоль, выход 37%), с незначительной примесью упомянутого выше моно-Вос-продукта. Изолят 2 использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 387,2, 486,2 ($M+H$)⁺

97С: 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид: Смесь 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (0,097 г, 0,20 ммоль), ВОР (0,133 г, 0,300 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (0,082 г, 0,40 ммоль) и основания Хунига (0,140 мл, 0,800 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, встряхивали, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои дважды промывали водой, затем соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамида (135 мг, 0,20 ммоль, выход неочищ. 100%) в виде рыжеватого маслянистого вещества. Это вещество использовали непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 674,5 ($M+H$)⁺

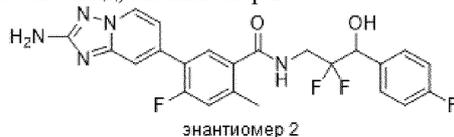
97: к раствору 5-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-

фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамида (135 мг, 0,200 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (0,60 мл, 7,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума. Остаток растворяли в MeOH и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенный рацемат в дальнейшем подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO_2 /40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO_2 /40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1500 мкл, 10,6 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (2,2 мг, 4,43 мкмоль, э.и. >95%, выход 2%). Абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 2H), 7,52 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 2H), 7,31 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,11 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,04 - 4,88 (м, 1H), 3,98 - 3,75 (м, 2H), 2,42 (с, 3H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -110,25 (д, J=245,5 Гц), -114,46, -115,49 - -116,84 (м).

MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Пример 98: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамид, энантиомер 2.

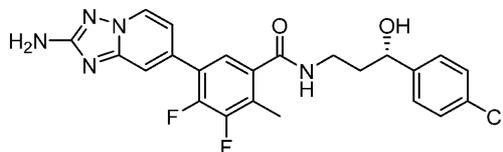


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-4-фтор-2-метилбензамида (3,4 мг, 7,0 мкмоль, выход 4%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 97.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,57 (м, 2H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,31 (д, J=11,8 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,11 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,95 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,97 - 3,75 (м, 2H), 2,41 (с, 3H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -110,25 (д, J=245,5 Гц), -114,46, -115,49 - -116,84 (м).

MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Пример 99: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид.



99A: 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота: 3,4-Дифтор-2-метилбензойную кислоту (1,72 г, 9,99 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (7,0 мл, 131 ммоль). Смесь охлаждали на бане со льдом в воде, и медленно добавляли к смеси 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (1,43 г, 5,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 мин, что приводило к получению тяжелого осадка. К смеси добавляли лед. Не совсем белое твердое вещество выделяли путем фильтрования и промывали водой, а затем оставляли сушиться на воздухе в течение ночи с получением неочищенного 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (3,0 г, 11,9 ммоль, выход 120%). Полученное вещество использовали в очищенном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 251,1 (M+H)⁺

99B: метил-5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензоат: к раствору неочищенной 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (3,0 г, 11,9 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (2,76 г, 20,0 ммоль), а затем йодметан (1,6 мл, 25,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли 50 мл EtOAc, смесь промывали водой, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, градиент 100% Hex → 5% EtOAc в Hex). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением метил-5-бром-3,4-дифтор-2-

метилбензоата (560 мг, 2,11 ммоль, выход 18%).

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 - 7,85 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,53 (д, J=2,9 Гц, 3H).

99C: метил-3,4-дифтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат: К смеси метил-5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензоата (0,530 г, 2,00 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,609 г, 2,40 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,114 г, 0,140 ммоль) и ацетат калия (0,491 г, 5,00 ммоль). Смесь продували N₂, а затем перемешивали при 115°C в течение 4 ч. К неочищенной реакционной смеси, содержащей метил-3,4-дифтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (624 мг, 2,00 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (11 мл) (1 мл), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (426 мг, 2,00 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (65,3 мг, 0,080 ммоль) и 2 М водный K₃PO₄ (2,50 мл, 5,00 ммоль). После продувки смеси N₂ в течение 5 мин, смесь перемешивали при 115°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Твердый осадок выделяли путем фильтрования и промывали водой и EtOAc с получением неочищенного метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензоата (390 мг) в качестве изолята 1, который отстаивали. Слои фильтрата разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 100% DCM → 10% MeOH в DCM) с дополнительным получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензоата (110 мг) в виде темного твердого вещества, которое помечали как изолят 2. Изоляты 1 и 2 объединяли с получением целевого метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензоата (всего 500 мг, 1,57 ммоль, выход 79%).

MS ESI m/z 319,1 (M+H)⁺

99D: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота: к смеси метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензоата (500 мг, 1,57 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 2 М водный раствор LiOH (3,20 мл, 6,40 ммоль) и MeOH (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и промывали отфильтрованное твердое вещество водой и EtOAc с получением темного твердого вещества (143 мг), которое помечали как изолят 1, который отстаивали. Фильтрат нейтрализовывали 1 н HCl (4 мл), что приводило к выпадению осадка. Полученное серое твердое вещество выделяли путем фильтрования и промывали водой и EtOAc с получением изолята 2 (267 мг). Фазы фильтрата разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением изолята 3 (36 мг) в виде рыжеватого твердого вещества. Изоляты 1, 2 и 3 объединяли с получением неочищенной 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (446 мг, 1,46 ммоль, выход 93%), которую использовали в полученном виде на следующей стадии.

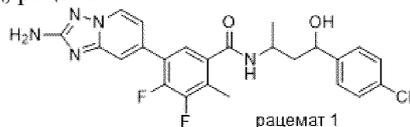
MS ESI m/z 304,9 (M+H)⁺

99: Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (30 мг, 0,099 ммоль), ВОР (65,4 мг, 0,148 ммоль), гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (26,3 мг, 0,118 ммоль) и основания Хунига (0,086 мл, 0,49 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (8,7 мг, 0,018 ммоль, выход 19%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,43 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,66 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 3,43 - 3,26 (м, 2H), 2,35 (д, J=2,3 Гц, 3H), 1,86 (кв, J=7,0 Гц, 2H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -140,05, -141,17.

MS ESI m/z 472,4 (M+H)⁺

Пример 100: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипропан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, рацемат 1.



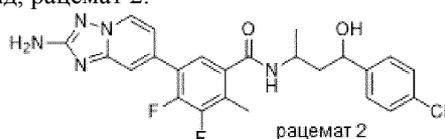
Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (30,4 мг, 0,100 ммоль), ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)бутан-1-ола (19В, 23,9 мг, 0,120 ммоль) и основания Хунига (0,070 мл, 0,40 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацето-

нитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-55% В в течение 28 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие элюируемый первым пик со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (5,4 мг, 10,9 мкмоль, выход 11%). Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,6 Гц, 5H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,37 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,64 (кв, J=5,9 Гц, 1H), 4,02 (дт, J=16,2, 8,0 Гц, 1H), 2,36 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,96 (д.кв, J=15,5, 7,8 Гц, 1H), 1,68 (дт, J=13,0, 6,4 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -140,19 (д, J=21,8 Гц), -141,36 (д, J=21,8 Гц).

MS ESI m/z 486,2 (M+H)⁺

Пример 101: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, рацемат 2.

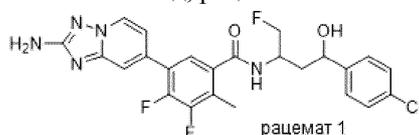


Указанное в заголовке соединение, рацемат 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (3,9 мг, 7,6 мкмоль, выход 8%), получали в виде элюируемого вторым пика со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту в ходе очистки методом препаративной HPLC, описанной для Примера 100.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=1,5 Гц, 4H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 4,70 - 4,61 (м, 1H), 4,23 - 4,07 (м, 1H), 2,37 (д, J=2,3 Гц, 3H), 1,86 - 1,78 (м, 1H), 1,76 - 1,68 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -140,09 (д, J=21,0 Гц), -141,35 (д, J=21,1 Гц).

MS ESI m/z 486,2 (M+H)⁺

Пример 102: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, рацемат 1.

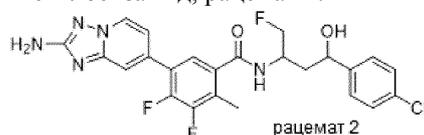


Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (30,4 мг, 0,100 ммоль), ВОР (66,3 мг, 0,150 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-4-фторбутан-1-ола (21В, 43,5 мг, 0,200 ммоль) и основания Хунига (0,070 мл, 0,400 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 23 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие элюируемый первым пик со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (1,1 мг, 2,2 мкмоль, выход 2%). Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 - 7,31 (м, 5H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 4,72 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=47,4, 4,9 Гц, 2H), 4,19 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,36 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,98 (дт, J=14,7, 7,5 Гц, 1H), 1,89 (дт, J=13,5, 6,0 Гц, 1H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -73,45, -140,02, -140,92.

MS ESI m/z 504,3 (M+H)⁺

Пример 103: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-1-фтор-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, рацемат 2.



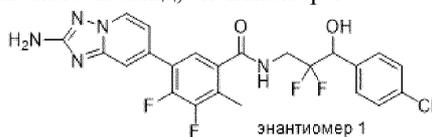
Указанное в заголовке соединение, рацемат 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(4-(4-хлорфенил)-4-гидроксибутан-2-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (1,4 мг, 2,73 мкмоль, выход

3%), получали в виде элюируемого вторым пика со значением m/z сигнала LCMS, соответствующим целевому продукту в ходе очистки методом препаративной HPLC, описанной для примера 102.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,38 (д, $J=2,3$ Гц, 4H), 7,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 4,72 (дт, $J=8,1, 4,6$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,28 - 4,11 (м, 1H), 2,36 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,97 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,94 - 1,85 (м, 1H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -73,44, -140,07, -140,99.

MS ESI m/z 504,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 104: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, энантиомер 1.

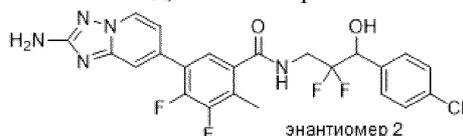


Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (45,6 мг, 0,150 ммоль), ВОР (100 мг, 0,225 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-олы (29А, 49,9 мг, 0,225 ммоль) и основания Хунига (0,105 мл, 0,600 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% В, 19-59% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Затем, рацемат подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO_2 /45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO_2 /45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1500 мкл, 7,4 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (1,4 мг, 2,8 мкмоль, э.и. >95%, выход 2%). Абсолютную стереохимию не определяли.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,55 - 7,43 (м, 4H), 7,13 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,02 - 4,91 (м, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 2H), 2,35 (с, 3H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -109,98 (д, $J=246,9$ Гц), -115,93 (д, $J=246,2$ Гц), -139,87 (д, $J=22,3$ Гц), -140,66 (д, $J=20,8$ Гц).

MS ESI m/z 508,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 105: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, энантиомер 2.

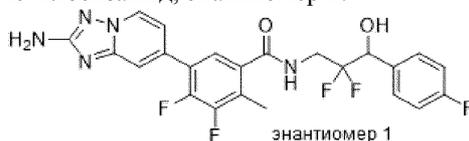


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (1,7 мг, 3,1 мкмоль, выход 2%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 104.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,03 - 4,92 (м, 1H), 3,86 (тд, $J=16,3, 13,5, 8,9$ Гц, 2H), 2,35 (д, $J=2,2$ Гц, 3H); ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -109,98 (д, $J=246,9$ Гц), -115,93 (д, $J=246,2$ Гц), -139,87 (д, $J=22,3$ Гц), -140,66 (д, $J=20,8$ Гц).

MS ESI m/z 508,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 106: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, энантиомер 1.

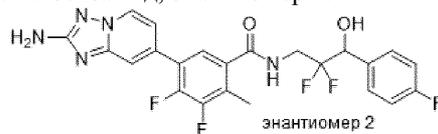


Смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (45,6 мг, 0,150 ммоль), ВОР (100 мг, 0,225 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (30А, 61,6 мг, 0,300 ммоль) и основания Хунига (0,105 мл, 0,600 ммоль) в DMF (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Затем, рацемат подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 3000 мкл, 39,2 мг растворяли в 6 мл MeOH/MeCN. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (10 мг, 0,020 ммоль, э.и. >95%, выход 13%). Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,01 - 4,89 (м, 1H), 3,92 - 3,79 (м, 2H), 2,34 (д, J=2,4 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,21 (д, J=245,7 Гц), -114,42, -116,11 (д, J=245,6 Гц), -139,86 (д, J=21,3 Гц), -140,68 (д, J=21,1 Гц).

MS ESI m/z 492,2 (M+H)⁺

Пример 107: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид, энантиомер 2.

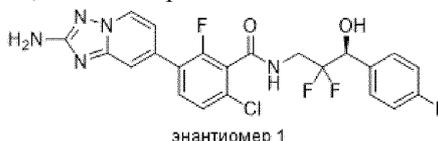


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (12 мг, 0,024 ммоль, выход 16%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 106.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,99 - 4,90 (м, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 2H), 2,34 (д, J=2,1 Гц, 3H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,21 (д, J=245,7 Гц), -114,42, -116,11 (д, J=245,6 Гц), -139,86 (д, J=21,3 Гц), -140,68 (д, J=21,1 Гц).

MS ESI m/z 492,2 (M+H)⁺

Пример 108: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомер 1.



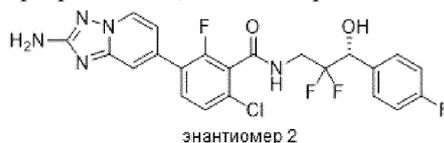
Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (67,5 мг, 0,220 ммоль), ВОР (146 мг, 0,330 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (30А, 90 мг, 0,44 ммоль) и основания Хунига (0,154 мл, 0,880 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида. Затем, рацемат подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны

детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 3000 мкл, 21,2 мг растворяли в 6 мл MeOH/MeCN. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (8,3 мг, 0,016 ммоль, э.и. >95%, выход 7%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (м, 4H), 7,24 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,02 - 4,86 (м, 1H), 3,98 - 3,77 (м, 2H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,76 (д, J=245,4 Гц), -114,36, -116,81 (д, J=245,0 Гц), -117,27.

MS ESI m/z 494,3 (M+H)⁺

Пример 109: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомер 2.

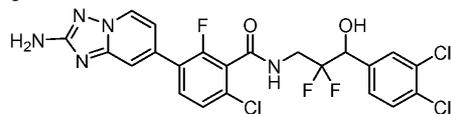


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (7,7 мг, 0,015 ммоль, выход 7%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 108.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,75 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (м, 4H), 7,23 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,06 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,45 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 4,95 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,76 (м, 2H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -110,76 (д, J=245,4 Гц), -114,36, -116,81 (д, J=245,0 Гц), -117,27.

MS ESI m/z 494,3 (M+H)⁺

Пример 110: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид.



110А: этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат: В герметизированном стеклянном толстостенном сосуде емкостью 40 мл объединяли 3,4-дихлорбенальдегид (1,00 г, 5,71 ммоль), THF (15 мл) и цинк (0,478 г, 7,31 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 30 мин, а затем в течение 10 мин порциями добавляли этилбромдифторацетат (1,28 мл, 9,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до к.т., реакционную смесь фильтровали через слой Celite. Фильтрат подкисляли путем капельного добавления 1 н водной HCl при перемешивании. Подкисленный фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления до получения оранжевого маслянистого вещества. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя градиентом 0-40% EtOAc в Hex. Чистые фракции концентрировали с получением этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (1,30 г, 4,40 ммоль, выход 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,21-5,14 (м, 1H), 4,45-4,32 (м, 2H), 2,80 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,43-1,21 (м, 3H).

110В: трет-бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамат.

К раствору этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (1,20 г, 4,01 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли аммиак (7 М в MeOH, 6,0 мл, 42 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного 3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамида.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамид (600 мг, 2,22 ммоль) и THF (6 мл). При к.т. в течение 5 мин порциями добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (2,0 М в THF, 4,4 мл, 8,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем, смесь охлаждали до к.т. и гасили медленным капельным добавлением метанола (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Маслянистый остаток растворяли в 1 М водном растворе HCl (10 мл) и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Через час мутная смесь становилась прозрачной. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола в виде белого твердого вещества. Неочищенный 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ол затем смешивали с THF (10 мл) и триэтиламин

(0,97 мл, 6,7 ммоль). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,61 мл, 2,7 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением густого маслянистого вещества. Остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в Hex. Чистые фракции концентрировали с получением трет-бутил-(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата (600 мг, 1,68 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

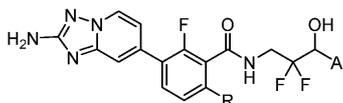
110: трет-Бутил-(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамат (34,8 мг, 0,098 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и TFA (0,2 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного трифторацетата 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола. Остаток смешивали с 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислотой (30 мг, 0,098 ммоль), DIPEA (0,068 мл, 0,39 ммоль) и DMF (1 мл). Добавляли BOP (47,6 мг, 0,108 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 27% В, 27-67% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамида (44,7 мг, 0,0820 ммоль, выход 84%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,69 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,07-4,88 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H).

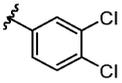
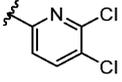
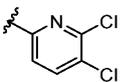
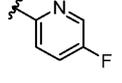
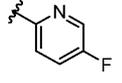
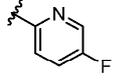
MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Соединения, представленные в табл. 7, получали способом, сходным с описанным в Примере 110. Если не указано иное, то в случаях с неопределенной стереохимией соединения выделяли в виде рацемических или диастереоизомерных смесей.

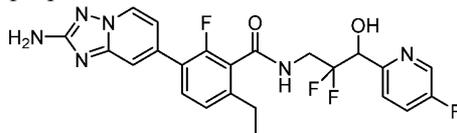
Таблица 7



Пример №	Название	Ar и R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
111	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метоксibenзамид	 рацемат R = OMe	540,3	8,87 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,78-7,62 (м, 3H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,06-4,87 (м, 1H), 3,91 (ушир. с, 3H), 4,01-3,66 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H)
112	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилbenзамид, энантиомер 1	 энантиомер 1 элюируемый первым R = Me	524,0	8,95 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,64 (м, 2H), 7,60 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,62 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,05 - 4,86 (м, 1H), 3,94 - 3,81 (м, 2H), 2,31 (с, 3H)

113	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	 энантиомер 2 элюируемый вторым R = Me	524,2	8,95 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 - 7,64 (м, 2H), 7,60 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,05 - 4,86 (м, 1H), 3,94 - 3,81 (м, 2H), 2,31 (с, 3H)
114	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[3-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метоксибензамид	 R = OMe	541,0	8,87 (ушир. т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,69 (ушир. т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,09 (ушир. д, $J=16,6$ Гц, 1H), 3,99 - 3,86 (м, 3H), 4,05 - 3,76 (м, 1H), 3,50 - 3,32 (м, 1H)
115	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	 R = Me	525,0	8,98 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,60 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,27 - 5,06 (м, 1H), 4,01 - 3,82 (м, 2H), 2,31 (с, 3H)
116	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид	 R = Cl	494,9	9,17 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,9, 4,6$ Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,00 (ушир. дд, $J=15,1, 7,8$ Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (м, 2H)
117	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метоксибензамид	 R = OMe	491,3	8,86 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 - 7,63 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 7,13 - 7,04 (м, 1H), 7,28 - 6,97 (м, 1H), 4,99 (ушир. дд, $J=15,7, 7,2$ Гц, 1H), 4,06 - 3,89 (м, 2H), 4,14 - 3,73 (м, 3H)
118	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	 R = Me	475,3	8,98 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,81 (тд, $J=8,8, 2,9$ Гц, 1H), 7,71 - 7,57 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,25 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 4,99 (ушир. дд, $J=14,8, 7,8$ Гц, 1H), 4,06 - 3,87 (м, 2H), 2,32 (с, 3H)

Пример 119: 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил}-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-6-этил-2-фторбензамид.



119А: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат: во флакон емкостью 40 мл, оснащенный магнитным перемешивающим элементом, загружали метил-3-бром-6-этил-2-фторбензоат (0,800 г, 3,06 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,01 г, 3,98 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,125 г, 0,153 ммоль), 1,4-диоксан (15,3 мл) и ацетат калия (0,601 г, 6,13 ммоль). Флакон трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом, затем подсоединяли обратный холодильник и нагревали до 110°C в атмосфере азота в течение 4 ч. К смеси добавляли 7-бром-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,653 г, 3,06 ммоль) и 2,0 М водный ортофосфат калия (2,0 мл, 6,13 ммоль). Флакон трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т. и наносили на силикагель. Неочищенное нанесенное сухим вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (40 г силикагеля, элюирование градиентом 50-100% EtOAc в гексанах). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с EtOAc (15 мл) и выделяли путем фильтрации с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата (0,600 г, 1,91 ммоль, выход 62%).

¹H-ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (дт, J=7,0, 1,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,68 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H)

MS ESI m/z 315,1 (M+H)⁺

119В: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат лития: Во флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат (0,200 г, 0,636 ммоль), THF (2 мл), MeOH (2 мл) и 1 М водный NaOH (0,127 мл, 1,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением твердого остатка, которое использовали непосредственно на следующей стадии, предполагали выход 100%.

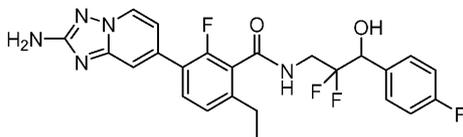
MS ESI m/z 301,3 (M+H)⁺

119: Указанное в заголовке соединение получали методикой, сходной с описанной для последней стадии получения Примера 110, где трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)карбамат использовали вместо трет-бутил-(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат лития использовали вместо 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты, с получением целевого продукта, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамида (10,7 мг, 0,022 ммоль, выход 33%).

¹H-ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,81 (тд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,27 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,07 - 4,91 (м, 1H), 4,06 - 3,86 (м, 2H), 3,46 (ушир. с, 1H), 2,64 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H).

MS ESI m/z 489,1 (M+H)⁺

Пример 120: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (30 мг, 0,061 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина [S-Phos] (6,23 мг, 0,0150 ммоль), ацетата палладия (2,73 мг, 0,0120 ммоль) и 6-метил-2-винил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (22,2 мг, 0,121 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2 М водный ортофосфат калия (0,17 мл, 0,334 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 115°C в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc (2×). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и растворяли остаток в MeOH (3 мл). Добавляли 25 мг 10% Pd/C (влажный), смесь вакуумировали и обратно заполняли подаваемым из баллона H₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Полученное вещество растворяли в DMF (2 мл) и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 21 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем разделяли на отдельные энантиомеры методом хиральной SFC следующим образом: аппарат: Waters 100 Prep SFC, колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH + 0,1% DEA, скорость потока: 100 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, подробности введения: 1000 мкл, 11,3 мг растворяли в 3 мл MeOH для получения элюируемого первым пика в качестве целевого гомотхирального продукта, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамида (2,80 мг, 5,74 мкмоль, выход 9%), с хиральной чистотой >95%. Абсолютную стереохимию не определяли.

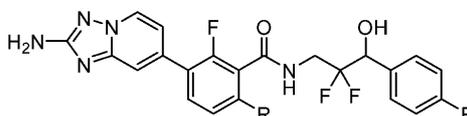
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=8,1 Гц,

1H), 7,55 - 7,44 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,94 (ушир. д, J=15,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,80 (м, 2H), 2,64 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,58 -2,54 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H).

MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

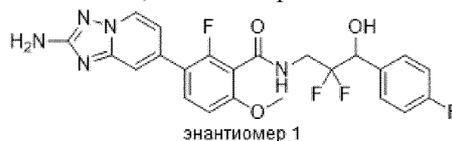
Соединения, представленные в табл. 8, получали способом, сходным с описанным в Примере 120. Если не указано иное, то в случаях с неопределенной стереохимией соединения выделяли в виде рацемических или диастереоизомерных смесей.

Таблица 8



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
121	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид		488,1	8,99 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (м, 3H), 7,31 - 7,18 (м, 3H), 7,06 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,94 (ушир. д, J=16,0, 6,3 Гц, 1H), 3,97 - 3,80 (м, 2H), 2,64 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,58 - 2,54 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H)
122	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-циклопропил-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид		500,1	9,01 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 3H), 7,28 - 7,16 (м, 2H), 7,03 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,43 (т, J=3,9 Гц, 1H), 6,13 - 5,98 (м, 2H), 4,99 - 4,86 (м, 1H), 3,96 - 3,79 (м, 2H), 2,01 - 1,85 (м, 1H), 1,05 - 0,90 (м, 2H), 0,85 - 0,69 (м, 2H)
123	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d ₃)бензамид		477,4	8,95 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (м, 3H), 7,27 - 7,19 (м, 3H), 7,09 - 7,03 (м, 1H), 4,99 - 4,86 (м, 1H), 3,94 - 3,78 (м, 2H)

Пример 124: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамид, энантиомер 1.



124А: 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамид: к смеси 3-бром-2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (20 мг, 0,080 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (16,5 мг, 0,0800 ммоль) и ВОР (39,1 мг, 0,0880 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли основание Хунига (0,0280 мл, 0,161 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 436,1 (M+H)⁺

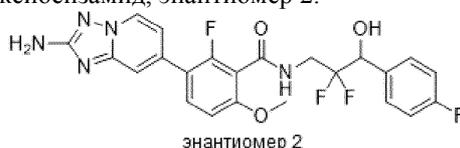
124: смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (25,0 мг, 0,117 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (35,8 мг, 0,141 ммоль), ацетата калия (34,6 мг, 0,352 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,79 мг, 5,87 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували N₂ и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. К смеси добавляли 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамид (46,1 мг, 0,106 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен-палладия дихлорид (3,82 мг, 5,87 мкмоль) и 2,0 М водный ортофосфат калия (0,18 мл, 0,352 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и Et₂O (10 мл). Органические слои промывали 1 н NaOH (2×10 мл). Объединенный водный слой подкисляли до pH=4-5 добавлением концентрированной HCl для осаждения продукта. Твердое вещество выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта, который растворяли в DMF и очищали методом

препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем очищали на SCP с использованием хиральной SFC: Waters 100 Prep SFC, колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH + 0,1% DEA, скорость потока: 100 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, подробности введения: 1000 мкл, 39,9 мг растворяли в 30 мл смеси MeOH/ACN для получения элюируемого первым пика в качестве целевого гомотхирального продукта, энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида (7,4 мг, 0,015 ммоль, выход 13%), с хиральной чистотой >95%. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 - 8,75 (м, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,63 (м, 1H), 7,56 - 7,37 (м, 3H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 7,10 - 6,95 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 5,05 - 4,77 (м, ш), 4,04 - 3,50 (м, 5H).

MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

Пример 125: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамид, энантиомер 2.



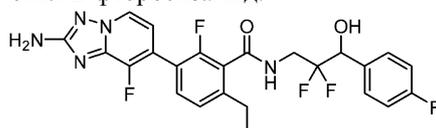
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида (5,9 мг, 0,012 ммоль, выход 10%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 124. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 - 8,79 (м, 1H), 8,66 - 8,44 (м, 1H), 7,69 (квин, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (м, 3H), 7,29 - 7,16 (м, 2H), 7,12 - 6,97 (м, 2H), 6,14 - 5,94 (м, 2H), 4,92 (ушир. дд, J=16,7, 6,8 Гц, 1H), 3,97 - 3,63 (м, 5H).

MS ESI m/z 490,2 (M+H)⁺

Пример 126: 3-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



126A: 3-бром-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид: к смеси 3-бром-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (150 мг, 0,592 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (121 мг, 0,592 ммоль), ВОР (288 мг, 0,651 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли основание Хунига (0,207 мл, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (12 г силикагеля, градиент EtOAc в Hex=0-10%, время градиента =12 мин, скорость потока 25 мл/мин) с получением 3-бром-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (240 мг, 0,545 ммоль, выход 92%).

¹H-ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (дд, J=8,7, 7,3 Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 2H), 6,36 - 6,26 (м, 1H), 5,04 - 4,92 (м, 1H), 4,55 - 4,39 (м, 1H), 4,02 (ушир. дд, J=15,1, 10,4 Гц, 1H), 3,67 - 3,54 (м, 1H).

MS ESI m/z 442,2 (M+H)⁺

126B: 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид: смесь 3-бром-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (88 мг, 0,20 ммоль), 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (60,9 мг, 0,240 ммоль), ацетата калия (58,9 мг, 0,600 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,3 мг, 0,0200 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували N₂ и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. К полученной смеси добавляли 3-фтор-4-йодпиридин-2-амин (57,1 мг, 0,240 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен]палладия (II) (13,0 мг, 0,0200 ммоль) и 2 М водный ортофосфат калия (300 мкл, 0,600 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования смеси N₂ в течение 2 мин, затем смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (12 г силикагеля, градиент

EtOAc/Hex=0-100%) с получением 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (78,0 мг, 0,165 ммоль, выход 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,42 (м, 4H), 7,28 - 7,19 (м, 2H), 7,17 - 7,00 (м, 1H), 6,65 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,93 (ушир. дд, J=16,2, 6,7 Гц, 1H), 3,97 - 3,76 (м, 2H).

MS ESI m/z 472,3 (M+H) $^+$

126С: 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид. Смесь 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (74,0 мг, 0,157 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина [S-Phos] (12,9 мг, 0,0310 ммоль), ацетата палладия (3,52 мг, 0,0160 ммоль) и 6-метил-2-винил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (57,4 мг, 0,314 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2 М водный ортофосфат калия (0,43 мл, 0,863 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 115°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite, который промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат и смывы концентрировали в условиях вакуума, и растворяли остаток в MeOH (3 мл). Добавляли 10% Pd/C (влажный, 25 мг), смесь вакуумировали и обратно заполняли подаваемым из баллона H₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамида (68,0 мг, 0,146 ммоль, выход 93%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,33 (м, 3H), 7,31 - 7,18 (м, 3H), 6,54 (т, J=4,8 Гц, 1H), 6,41 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 2H), 4,97 - 4,84 (м, 1H), 3,95 - 3,76 (м, 2H), 2,63 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H).

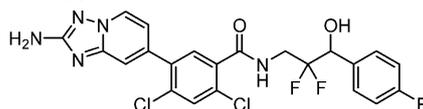
MS ESI m/z 466,5 (M+H) $^+$

126: в реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и 3-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид (40 мг, 0,086 ммоль). Сосуд вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем при к.т. по каплям добавляли 1,4-диоксан (1 мл), DCM (1 мл) и этоксилкарбонилизоотиоцианат (0,015 мл, 0,129 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем при 45°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток, содержащий целевое промежуточное соединение (MS ESI m/z 597,5 (M+H) $^+$), методом колоночной флэш-хроматографии (4 г силикагеля, градиент MeOH в DCM=0-6%, время градиент =10 мин, скорость потока 15 мл/мин). Полученное тем самым очищенное тиомочевинное промежуточное соединение (51,3 мг, 0,0860 ммоль) объединяли во флаконе емкостью 8 мл с гидрохлоридом гидроксиалмина (29,9 мг, 0,430 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли этанол (1 мл) и основание Хунига (0,0450 мл, 0,258 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем при 80°C в течение ночи. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой. Полученное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением целевого рацемического продукта (30 мг, 0,059 ммоль, выход 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,47 - 9,13 (м, 1H), 8,94 - 8,48 (м, 1H), 7,92 - 7,12 (м, 6H), 6,83 - 6,30 (м, 2H), 5,38 - 4,90 (м, 1H), 4,39 - 3,86 (м, 1H), 3,67 - 3,20 (м, 2H), 3,01 - 2,75 (м, 3H), 1,68 - 1,07 (м, 3H).

MS ESI m/z 506,4 (M+H) $^+$

Пример 127: 3-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



Пример 127 получали способом, сходным с описанным для Примера 124, где на первой стадии 3-бром-2-фтор-6-метоксибензойную кислоту заменяли 5-бром-2,4-дихлорбензойной кислотой, и финальной стадии очистку целевого рацемического продукта методом хиральной SFC не проводили. Тем самым получали рацемический 3-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид (5,6 мг, 0,011 ммоль, выход 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 - 7,42 (м, 4H), 7,21 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,97 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,00 - 4,89 (м, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,88 - 3,67 (м, 2H).

MS ESI m/z 510,1 (M+H) $^+$

Пример 128: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 1.



128A: этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропаноат: к суспензии цинка (5,58 г, 85,0 ммоль) в THF (85 мл) при помощи капельной воронки в течение 15 мин по каплям добавляли раствор этил-2-бром-2-фторацетата (6,0 мл, 51,2 ммоль) и 4-хлорбензальдегида (6,00 г, 42,7 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После фильтрования, добавляли 1 н водный HCl и эфир. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетат/гексаны с получением этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропаноата (6,50 г, 26,4 ммоль, выход 62%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40 - 7,25 (м, 4H), 5,20 - 5,08 (м, 1H), 5,08 - 4,94 (м, 1H), 4,31 - 4,20 (м, 2H), 2,19 (с, 1H), 1,25 (дт, J=11,8, 7,2 Гц, 3H).

128B: 3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропанамид: К раствору этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропаноата (1,37 г, 5,55 ммоль) в MeOH (13,9 мл) при к.т. добавляли 7 М аммиак в метаноле (4,0 мл, 27,8 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 ч. Растворители удаляли с получением 3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропанамида (1,21 г, 5,56 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

MS ESI/APCI m/z 216,1 [M-H]⁻

128C: 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ол: К раствору 3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропанамида (158 мг, 0,726 ммоль) в THF (1,45 мл) при к.т. добавляли 2 М комплекс борандиметилсульфид в THF (1,09 мл, 2,178 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли метанол, и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 20 мин. Остаток подвергали азеотропной перегонке с метанолом (5×) для удаления борной кислоты с получением 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ола (149 мг, 0,732 ммоль, выход 101%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

MS ESI/APCI m/z 203,8 [M+H]⁺

128D-1: 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 1: смесь 3-бром-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (20 мг, 0,079 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ола (17,7 мг, 0,0870 ммоль), BOP (41,9 мг, 0,0950 ммоль) и диизопропилэтиламина (21 мкл, 0,118 ммоль) в DCM (158 мкл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворители удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом препаративной TLC на силикагеле (толщина 0,50 мм, элюирование 30% этилацетат в гексанах) с получением двух отдельных смесей энантиомеров. Энантиомерную смесь 1 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (11 мг, 0,025 ммоль, выход 32%) выделяли в виде менее полярного быстрее элюируемого вещества при препаративной TLC.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 4H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (ушир. с, 1H), 4,84 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,69 - 4,53 (м, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 1H), 3,95 (ушир. с, 1H), 3,70 (ддд, J=17,7, 14,9, 5,6, 3,2 Гц, 1H).

MS ESI/APCI m/z 437,8 [M+H]⁺

128D-2: 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 2: Энантиомерную смесь 2 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (11 мг, 0,025 ммоль, выход 32%) выделяли в виде более полярного медленнее элюируемого вещества при препаративном TLC-разделении, описанном для промежуточного соединения 128D-1.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (дд, J=8,6, 7,3 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 4H), 7,13 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 6,28 (ушир. с, 1H), 4,88 (дд, J=18,1, 5,0 Гц, 1H), 4,81 (дт, J=7,0, 4,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,50 (м, 2H).

MS ESI/APCI m/z 437,8 [M+H]⁺

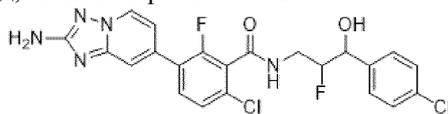
128: во флаконе емкостью 1 жидк. унция с перемешивающим элементом объединяли энантиомерную смесь 1 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (23 мг, 0,052 ммоль), N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (28,9 мг, 0,063 ммоль), ортофосфат калия (79,0 мкл, 0,157 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (2,0 мг, 2,5 мкмоль) в 1,4-диоксане (250 мкл) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Флакон герметизировали и нагревали до 60°C в течение 2 ч. Добавляли раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 196 мкл, 0,79 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота, растворяли в DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препа-

ративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением дитрифторацетат энантиомерной смеси 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (3,5 мг, 0,0049 ммоль, выход 8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,61 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,71 (ушир. т, J=8,1 Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (ушир. с, 2H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,72 - 4,55 (м, 1H).

MS ESI/APCI m/z 491,9 [M+H]⁺

Пример 129: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 2.



энантиомерная смесь 2

Во флаконе емкостью 1 жидк. унция с перемешивающим элементом объединяли энантиомерную смесь 2 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (22 мг, 0,050 ммоль), N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (27,7 мг, 0,060 ммоль), ортофосфат калия (75,0 мкл, 0,150 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (2,0 мг, 2,5 мкмоль) в 1,4-диоксане (250 мкл) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Флакон герметизировали и нагревали до 60°C в течение 2 ч. Добавляли раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 188 мкл, 0,75 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота, растворяли в DMF, и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением дитрифторацетата энантиомерной смеси 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (6,8 мг, 0,0094 ммоль, выход 19%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 2H), 7,42 (с, 4H), 7,04 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,86 - 4,76 (м, 1H), 4,75 - 4,57 (м, 1H), 3,61 (ушир. с, 2H).

MS ESI/APCI m/z 491,9 [M+H]⁺

Пример 130: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 1.



энантиомерная смесь 1

130А: смесь этил-2-хлор-2-фторацетата (5,1 мл, 44,3 ммоль), 4-фторбензальдегида (4,3 мл, 40,3 ммоль) и цинка (3,69 г, 56,4 ммоль) в DMF (101 мл) нагревали до 80°C на масляной бане в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и добавляли 1 н HCl. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом 0-15% этилацетата в гексанах) с получением этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (2,00 г, 8,69 ммоль, выход 22%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,11 - 7,03 (м, 2H), 5,18 - 5,08 (м, 1H), 5,08 - 4,92 (м, 1H), 4,30 - 4,16 (м, 2H), 2,87 - 2,65 (м, 1H), 1,61 - 1,57 (м, 1H), 1,29 - 1,19 (м, 3H).

130В: 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамид: к раствору этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (850 мг, 3,69 ммоль) в метаноле (9,2 мл) при к.т. добавляли 7 М раствор аммиака в метаноле (2,6 мл, 18,5 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 12 ч. Растворители удаляли в условиях вакуума с получением 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида (750 мг,

3,73 ммоль, выход 101%) в виде белого твердого вещества. Получали смесь 1:1 двух диастереоизомеров. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

MS ESI/APCI m/z 200,1 [M-H]⁻

130C: 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-фторпропан-1-ол: к раствору 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида (160 мг, 0,795 ммоль) в THF (1,6 мл) добавляли 2 М комплекс боранидметилсульфид в THF (1,2 мл, 2,386 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения добавляли метанол, и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Метанол удаляли в условиях вакуума, и подвергали остаток азеотропной перегонке с метанолом (3×) для удаления борной кислоты с получением 3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (150 мг, 0,801 ммоль, выход 101%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

MS ESI/APCI m/z 187,9 [M+H]⁺

130D-1: 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 1: Раствор 3-бром-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (190 мг, 0,748 ммоль), 3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (140 мг, 0,748 ммоль), диизопропилэтиламина (196 мкл, 1,12 ммоль) и бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (397 мг, 0,897 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC на силикагеле (толщина 0,50 мм, элюирование 30% этилацетата в гексанах) с получением двух отдельных смесей энантиомеров. Энантиомерную смесь 13-бром-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (63,0 мг, 0,149 ммоль, выход 20%) выделяли в виде менее полярного быстрее элюируемого вещества при препаративной TLC на силикагеле.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (дд, J=8,6, 7,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,7, 5,4 Гц, 2H), 7,19 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,3 Гц, 2H), 6,36 - 6,27 (м, 1H), 4,89 - 4,82 (м, 1H), 4,71 - 4,55(м, 1H), 4,31 - 4,16(м, 1H), 3,88 - 3,81 (м, 1H), 3,78 - 3,67 (м, 1H).

MS ESI/APCI m/z 419,9 [M-H]⁻

130D-2: 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид, энантиомерная смесь 2: Энантиомерную смесь 2 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (67,0 мг, 0,159 ммоль, выход 21%) выделяли в виде более полярного медленнее элюируемого вещества при разделении методом препаративной TLC на силикагеле, описанном для промежуточного соединения 130D-1.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (т, J=6,7 Гц, 2H), 7,19 - 7,02 (м, 3H), 6,28 (ушир. с, 1H), 4,90 (дд, J=17,5, 5,3 Гц, 1H), 4,86 - 4,69 (м, 1H), 3,94 - 3,49 (м, 2H).

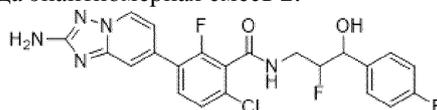
MS ESI/APCI m/z 419,8 [M-H]⁻

130: Во флаконе емкостью 1 жидк. унция с перемешивающим элементом объединяли энантиомерную смесь 1 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (23 мг, 0,054 ммоль), N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (30,1 мг, 0,065 ммоль), 2 М водный раствор ортофосфата калия (82,1 мкл, 0,163 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (2,2 мг, 2,7 мкмоль) в 1,4-диоксане (270 мкл) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом (3×). Флакон герметизировали и нагревали до 60°C в течение 2 ч. Добавляли раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 204 мкл, 0,82 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота. Остаток растворяли в DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода +10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением энантиомерной смеси 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (8,4 мг, 0,018 ммоль, выход 32%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 - 8,99 (м, 1H), 8,61 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (ушир. т, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,42 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,3 Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,87 - 4,71 (м, 1H), 4,71 - 4,51 (м, 1H).

MS ESI/APCI m/z 475,9 [M+H]⁺

Пример 131: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида энантиомерная смесь 2.



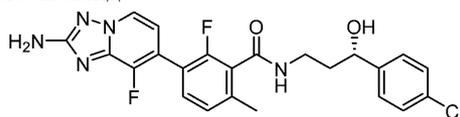
энантиомерная смесь 2

Во флаконе емкостью 1 жидк. унция с перемешивающим элементом объединяли энантиомерную смесь 2 3-бром-6-хлор-N-(3-(4-фторфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (23 мг, 0,054 ммоль), N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (30,1 мг, 0,065 ммоль), 2 М водный раствор ортофосфата калия (82,1 мкл, 0,163 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (2,2 мг, 2,7 мкмоль) в 1,4-диоксане (270 мкл) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом (3×). Флакон герметизировали и нагревали до 60 °С в течение 2 ч. Добавляли раствор хлороводорода (4 М в 1,4-диоксане, 204 мкл, 0,82 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота, растворяли в DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 5% В, 5-45% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением дитрифторацетата энантиомерной смеси 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (4,8 мг, 0,0068 ммоль, выход 11%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. с, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,39 (м, 4H), 7,25 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 3H), 7,12 - 7,00 (м, 2H), 4,84 - 4,76 (м, 1H), 4,74 - 4,57 (м, 1H).

MS ESI/APCI m/z 475,9 [M+H]⁺

Пример 132: (S)-3-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



132A: (S)-3-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид: В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и ВОР (197 мг, 0,446 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли DMF (3,43 мл), N,N-диизопропилэтиламин (239 мкл, 1,37 ммоль), 3-бром-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (80,0 мг, 0,343 ммоль) и гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (91,0 мг, 0,412 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли водным LiCl (30 мл, 10% объемн.) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O (50 мл×2) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали через Celite. Неочищенное вещество концентрировали в условиях вакуума. Картридж с 12 г силикагеля предварительно увлажняли 4% Et₃N в гексане (50 мл). Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (градиент EtOAc в Hex: 0% → 50%, затем выдерживание при 50%, 12 г преобработанного силикагеля) с получением (S)-3-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (120 мг, 0,299 ммоль, выход 87%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (дд, J=8,0, 7,3 Гц, 1H), 7,32 (м, 4H), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,32 (ушир. с, 1H), 4,84 (дт, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 3,95 - 3,87 (м, 1H), 3,43 (д.кв, J=14,1, 5,2 Гц, 1H), 3,10 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,03 - 1,87 (м, 2H).

MS ESI m/z 382,00 и 384,00 (M-OH)⁺

132B: 8-фтор-7-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин: В реакционный флакон емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент и 3-фтор-4-йодпиридин-2-амин (1,00 г, 4,20 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли 1,4-диоксан (10,5 мл), DCM (10,5 мл) и этоксикарбонилизоотиоцианат (0,74 мл, 6,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (градиент 0%-100% EtOAc в Hex; 12 г силикагеля) с получением тиомочевинного промежуточного соединения (1,50 г, 4,06 ммоль).

В круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали перемешивающий элемент, тиомочевинное промежуточное соединение (1,50 г, 4,06 ммоль) и гидрохлорид гидросиламина (1,41 г, 20,3 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли этанол (27 мл) и DIPEA (2,1 мл, 12,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, разбавляли 10 мл DMSO, фильтровали, и очищали фильтрат методом обращенно-фазовой колоночной HPLC (растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% H₂O, 0,1% NH₄OAc; растворитель В: 90% ацетонитрил, 10% H₂O, 0,1% NH₄OAc; градиент: 0% → 50% В, затем выдерживание при 100% В) с получением 8-фтор-7-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (0,500 г, 1,80 ммоль, выход 44%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=6,9, 5,5 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H).

MS ESI m/z 278,85 (M+H)⁺

132С: (2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота: В реакционный сосуд емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент, 8-фтор-7-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,100 г, 0,360 ммоль), комплекс [1,1' бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (0,030 г, 0,036 ммоль), бис(пинаколато)дидбор (0,240 г, 0,936 ммоль) и ацетат калия (0,212 г, 2,16 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли 1,4-диоксан (3,6 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 суток. Смесь разбавляли 1,4-диоксаном (с получением общего объема 7,2 мл) и непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

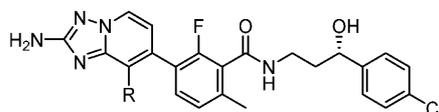
132: в реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и (S)-3-бром-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (26,4 мг, 0,0660 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (3,91 мг, 6,00 мкмоль) и (2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновую кислоту (1/6 аликвоты из неочищенной смеси, 1,2 мл, предполагается 0,060 ммоль) в 1,4-диоксане, а затем добавляли фосфат калия (150 мкл, 2 М в H₂O, 0,300 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования раствора N₂ в течение 5 мин, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, разбавляли 2 мл DMSO и фильтровали. Неочищенный фильтрат очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (7,0 мг, 0,015 ммоль, выход 25%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 4H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (т, J=6,7 Гц, 1H), 6,36 -6,18 (м, 2H), 5,39 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,72 - 4,58 (м, 1H), 3,40 - 3,31 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,81 (кв, J=6,9 Гц, 2H).

MS ESI m/z 471,93 (M+H)⁺

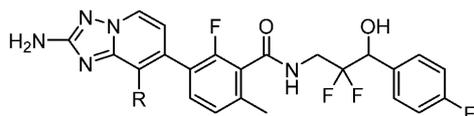
Соединения, представленные в табл. 9, получали способом, сходным с описанным в примере 132.

Таблица 9



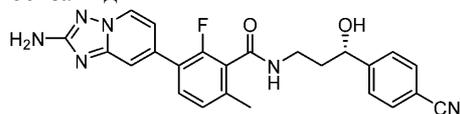
Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
133	3-{2-амино-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	OMe	484,0	8,60 (ушир. т, J=5,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,31 (м, 5H), 7,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,73 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,39 - 3,24 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,81 (кв, J=6,8 Гц, 2H)
134	3-{2-амино-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	Me	468,0	8,63 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45 - 7,28 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,65 (ушир. с, 1H), 3,44 - 3,22 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,80 (кв, J=6,7 Гц, 2H)

Соединения, представленные в табл. 10, получали способом, сходным с описанным в Примере 132. На первой стадии последовательности (получение промежуточного соединения 132А) 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол заменяли гидрохлоридом (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола. Кроме того, Примеры 135 и 136 разделяли из рацемата методом хиральной SFC (Waters 100 Prep SFC, колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH + 0,1% DEA, скорость потока: 100 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм). Кроме того, Примеры 137 и 138 разделяли из рацемата методом хиральной SFC (Waters 100 Prep SFC, колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH + 0,1% DEA, скорость потока: 60 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм).



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
135	3-{2-амино-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	R = OMe элюируемый первым энантиомер	504,1	8,93 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,47 (ушир. дд, J=7,9, 6,1 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 3H), 6,71 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,00 - 4,82 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,95 - 3,73 (м, 2H), 2,30 (с, 3H)
136	3-{2-амино-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	R = OMe элюируемый вторым энантиомер	504,1	8,99 - 8,87 (м, 1H), 8,35 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,47 (ушир. т, J=6,7 Гц, 2H), 7,35 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 - 7,10 (м, 3H), 6,72 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,40 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,99 - 4,82 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,95 - 3,72 (м, 2H), 2,30 (с, 3H)
137	3-{2-амино-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 1	R = F элюируемый первым энантиомер	492,0	9,15 (ушир. с, 1H), 8,71 (ушир. дд, J=6,9, 2,9 Гц, 1H), 7,66 (ушир. д, J=4,9 Гц, 3H), 7,51 - 7,28 (м, 3H), 7,14 - 6,97 (м, 1H), 6,58 (ушир. дд, J=5,0, 2,3 Гц, 1H), 6,46 (ушир. с, 2H), 5,21 - 4,97 (м, 1H), 4,19 - 3,89 (м, 2H)
138	3-{2-амино-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид, энантиомер 2	R = F элюируемый вторым энантиомер	492,0	9,15 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (м, 3H), 7,50 - 7,33 (м, 3H), 7,06 (т, J=6,6 Гц, 1H), 6,58 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,20 - 4,95 (м, 1H), 4,15 - 3,88 (м, 2H)

Пример 139: 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-цианфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид



В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (22,7 мг, 0,050 ммоль), тригидрат ферроцианида калия (10,6 мг, 0,0250 ммоль), прекатализатор 2-го поколения XPhos (3,93 мг, 5,00 мкмоль) и XPhos (2,38 мг, 5,00 мкмоль). Колбу трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (0,3 мл) и дегазированный водный раствор ацетата калия (0,30 мл, 0,1 М в H₂O, 0,030 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и iPrOH (5 мл), промывали H₂O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали через Celite. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума, повторно растворяли в 2 мл DMF и фильтровали. Неочищенный фильтрат очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 6% В, 6-46% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с

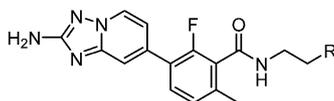
получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-цианофенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (11,8 мг, 0,0265 ммоль, выход 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (ушир. т, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,58 - 7,49 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,83 - 5,71 (м, 1H), 4,78 - 4,67 (м, 1H), 3,41 - 3,25 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,91 - 1,74 (м, 2H).

MS ESI m/z 445,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

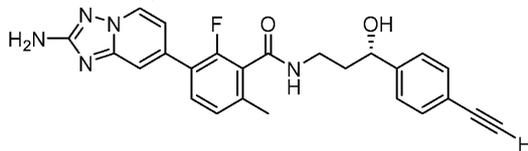
Соединения, представленные в табл. 11, получали способом, сходным с описанным в Примере 139, из соответствующих арилхлоридов.

Таблица 11



Пример №	Название	R	M+H ⁺	$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO-d_6) δ
140	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(3-цианофенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид		445,1	8,70 - 8,54 (м, 2H), 7,77 (ушир. с, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 2H), 7,60 - 7,53 (м, 2H), 7,48 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. д, $J=7,7$, 4,0 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 5,68 - 5,58 (м, 1H), 4,72 (ушир. д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,31 - 3,21 (м, 2H), 2,30 (ушир. д, $J=4,0$ Гц, 3H), 1,89 - 1,79 (м, 2H)
141	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(4-цианофенил)-3-гидоксибутил]-2-фтор-6-метилбензамид		459,1	8,58 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,48 (ушир. т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (ушир. т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,02 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,04 - 1,91 (м, 2H), 1,48 (с, 3H)

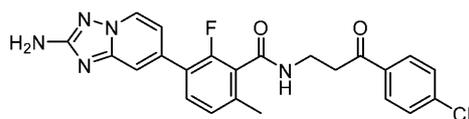
Пример 142: 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[(3S)-3-(4-этинилфенил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид.



Во флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (22 мг, 0,048 ммоль), карбонат цезия (39,5 мг, 0,121 ммоль), XPhos (6,93 мг, 0,0150 ммоль) и Pd-катализатор 2-го поколения Xphos (7,63 мг, 9,69 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли ацетонитрил (969 мкл) и триметилсилилацетилен (68,0 мкл, 0,485 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем при 90°C в течение 3 ч. Методом LCMS обнаруживали дисилилированный алкиновый продукт в качестве главного компонента. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной TLC (элюирование 5% MeOH в EtOAc). Продукт был нестабилен на силикагеле и распался на два компонента. Неочищенное вещество выделяли и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-этинилфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (0,70 мг, 0,0016 ммоль, выход 3,3%).

MS ESI m/z 444,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Пример 143: 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-N-[3-(4-хлорфенил)-3-оксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид.

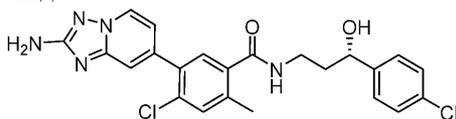


В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и комплекс триоксид серы-пиридин (75,0 мг, 0,474 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли DMSO (1,4 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. В отдельный реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (43 мг, 0,095 ммоль), триэтиламин (0,13 мл, 0,947 ммоль) и DMSO (0,6 мл), а затем шприцем медленно добавляли полученный раствор комплекса SO₃-пиридин в DMSO. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением iPrOH. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали H₂O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали через Celite. Неочищенное вещество концентрировали в условиях вакуума и очищали методом препаративной TLC (5% MeOH в DCM) с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-оксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (13,7 мг, 0,0300 ммоль, выход 32%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,95 (м, 2H), 7,65 - 7,59 (м, 2H), 7,59 - 7,54 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,62 - 4,56 (м, 4H), 2,27 (с, 3H).

MS ESI m/z 452,0 (M+H)⁺

Пример 144: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид.



144 А: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензоат.

Смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (256 мг, 1,20 ммоль), 4,4,4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (366 мг, 1,44 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,0 мг, 0,0600 ммоль) и ацетата калия (294 мг, 3,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 110-115°C в течение 2 ч. К смеси добавляли метил-4-хлор-5-йод-2-метилбензоат (298 мг, 0,960 ммоль), а затем аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,0 мг, 0,0600 ммоль) и 2,0 М ортофосфат калия в воде (1,50 мл, 3,00 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли воду, и собирали твердое вещество с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензоата (300 мг, 0,947 ммоль, выход 79%).

MS ESI m/z 317,2 (M+H)⁺

144В: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензоат лития.

К раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензоата (300 мг, 0,947 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (50 мг, 1,2 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной соли лития и 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензойной кислоты (242 мг, 0,947 ммоль, выход 100%). Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

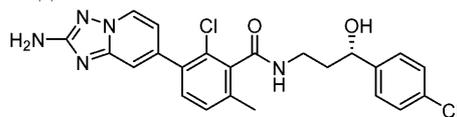
MS ESI m/z 303,2 (M+H)⁺

144: к смеси неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-2-метилбензоата лития (30,3 мг, 0,100 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли ВОР (53,1 мг, 0,120 ммоль), а затем DIPEA (0,035 мл, 0,200 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 10 мин, добавляли гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (26,7 мг, 0,120 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли DMF/MeOH, твердые вещества отфильтровывали и отбрасывали. Неочищенный фильтрат очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×30 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% В, 14-54% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 45 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамида (18,8 мг, 0,040 ммоль, выход 40%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (ушир. т, J=5,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (с, 4H), 7,02 (дд, J=6,7, 1,5 Гц, 1H), 4,64 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 3,33 - 3,26 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,83 (кв, J=6,7 Гц, 2H).

MS ESI m/z 470,2 (M+H)⁺

Пример 145: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамид.



145A: 3-бром-6-хлор-2-метилбензойная кислота и 3-бром-2-хлор-6-метилбензойная кислота.

2-Хлор-6-метилбензойную кислоту (0,341 г, 2,0 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (2 мл). Смесь охлаждали на бане со льдом в солевом растворе, и медленно добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (0,286 г, 1,00 ммоль). После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин, к смеси добавляли лед, и экстрагировали полученную смесь EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали с получением неочищенной смеси 3-бром-2-хлор-6-метилбензойной кислоты и 3-бром-6-хлор-2-метилбензойной кислоты. Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

145B: метил-3-бром-2-хлор-6-метилбензоат и метил-3-бром-6-хлор-2-метилбензоат.

К раствору неочищенной смеси 3-бром-2-хлор-6-метилбензойной кислоты и 3-бром-6-хлор-2-метилбензойной кислоты (499 мг, 2,00 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли карбонат калия (553 мг, 4,00 ммоль), а затем MeI (0,38 мл, 6,00 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли EtOAc (50 мл), и промывали органическую фазу соевым раствором и водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (24 г силикагеля, градиент гексаны-10%EtOAc) с получением неразделимой смеси (соотношение 4:1) метил-3-бром-6-хлор-2-метилбензоата (360 мг, 1,37 ммоль, выход 68%) и метил-3-бром-2-хлор-6-метилбензоата (90 мг, 0,342 ммоль, выход 17%), в соответствии с данными ¹H-ЯМР-анализа.

Метил-3-бром-6-хлор-2-метилбензоат: ¹H-ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

Метил-3-бром-2-хлор-6-метилбензоат: ¹H-ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

MS ESI m/z 265,1 (M+H)⁺

145C: метил-2-хлор-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат и метил-6-хлор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат: К раствору метил-3-бром-2-хлор-6-метилбензоата (360 мг, 1,37 ммоль) и метил-3-бром-6-хлор-2-метилбензоата (90 мг, 0,342 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (520 мг, 2,05 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (112 мг, 0,137 ммоль) и ацетат калия (402 мг, 4,10 ммоль). Смесь продували азотом, а затем перемешивали при 110-115°C в течение 3 ч до тех пор, пока методом LCMS не обнаруживали расходование исходного вещества и формирование целевых продуктов-боронатов. Реакционную смесь использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 311,3 (M+H)⁺

145D: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-6-метилбензоат и метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-метилбензоат: К реакционной смеси метил-2-хлор-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (424 мг, 1,366 ммоль) и метил-6-хлор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (106 мг, 0,342 ммоль) добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (364 мг, 1,71 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (44,6 мг, 0,055 ммоль) и 2 М водный K₃PO₄ (2,1 мл, 4,10 ммоль). После продувки азотом в течение 5 мин, смесь перемешивали при 115°C в течение 1 ч. Добавляли воду (50 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (24 г силикагеля, градиент DCM-10% MeOH в DCM) с получением неразделимой смеси метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-метилбензоата (350 мг, 1,11 ммоль, выход 81%) и метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-6-метилбензоата (80 мг, 0,253 ммоль, выход 18%).

MS ESI m/z 317,2 (M+H)⁺

145E: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-6-метилбензоат лития и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-метилбензоат лития: К смеси метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-метилбензоата (350 мг, 1,11 ммоль) и метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-6-метилбензоата (88 мг, 0,276 ммоль) в THF (4 мл) добавляли раствор LiOH (66,2 мг, 2,76 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи при 60°C в течение 3 суток, а затем при 85°C в течение 1 суток. Реакционную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления с получением неочищенной смеси двух карбоксилатов лития. Неочищенный остаток использовали в полученном виде на следующей стадии.

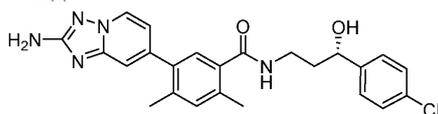
MS ESI m/z 303,2 (M+H)⁺

145: К смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-метилбензоата лития (30,3 мг, 0,1 ммоль) и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-6-метилбензоата лития (7,57 мг, 0,025 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (88 мг, 0,200 ммоль), а затем DIPEA (0,070 мл, 0,400 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 10 мин, добавляли (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ол гидрохлорид (44,4 мг, 0,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в DMF и фильтровали. Фильтрат, содержащий неочищенный продукт, очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-50% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением целевого (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-метилбензамида (2,3 мг, 4,9 мкмоль, выход 5%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,59 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,44 -7,34 (м, 7H), 6,94 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 1H), 4,68 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,36 - 3,26 (м, 1H), 3,39 -3,25 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,83 (кв, J=6,6 Гц, 2H).

MS ESI m/z 470,0 (M+H)⁺

Пример 146: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-диметилбензамид.



146А: (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота.

В герметизируемом стеклянном толстостенном сосуде среднего размера к смеси 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (250 мг, 1,17 ммоль), бис(пинаколато)дибора (447 мг, 1,76 ммоль) и ацетата калия (346 мг, 3,52 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (48 мг, 0,059 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин, и использовали неочищенную смесь непосредственно на следующей стадии без очистки, предполагали выход 100%.

MS ESI m/z 178,9 (M+H)⁺

146В: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоат.

В герметизируемом стеклянном толстостенном сосуде среднего размера к неочищенной смеси, описанной в разделе 146А, добавляли метил-5-йод-2,4-диметилбензоат (250 мг, 0,862 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (28 мг, 0,043 ммоль). Смесь дегазировали и обрабатывали 2 М водным K₃PO₄ (1,3 мл, 2,59 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 15 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом в гексанах) с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоата (222 мг, 0,712 ммоль, выход 95%).

MS ESI m/z 297,1 (M+H)⁺

146С: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоат лития: к раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоата (222 мг, 0,749 ммоль) в THF (8 мл) и нескольким каплям метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (39,3 мг, 0,936 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоата лития (217 мг, 0,692 ммоль, выход 92%), который использовали в полученном виде без дополнительной очистки на следующей стадии.

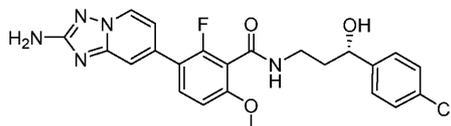
146: к смеси неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-диметилбензоата лития (13 мг, 0,046 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,040 мл, 0,23 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли BOP (31 мг, 0,069 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 44°C в течение 72 ч. Смесь разбавляли метанолом (2 мл), фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов

MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-диметилбензамида (11,1 мг, 0,0250 ммоль, выход 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,26 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,37 (с, 4H), 7,32 (с, 1H), 7,22 (д, $J=19,6$ Гц, 2H), 6,89 (дд, $J=6,9, 1,8$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,41 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,71 - 4,57 (м, 1H), 3,53 - 3,45 (м, 1H), 3,35 - 3,23 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,88 - 1,77 (м, 2H).

MS ESI m/z 450,28 (M+H) $^+$

Пример 147: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида.



147А: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метоксибензойная кислота.

В герметизируемом стеклянном толстостенном сосуде среднего размера смесь (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)боновой кислоты (180 мг, 1,01 ммоль) и 3-бром-2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (233 мг, 0,936 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали дихлоридом 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (31 мг, 0,047 ммоль). Смесь дегазировали и обрабатывали 2 М водным K_3PO_4 (1,40 мл, 2,81 ммоль). Сосуд затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Дополнительно добавляли 3-бром-2-фтор-6-метоксибензойную кислоту (250 мг, 1,00 ммоль), 2 М водный K_3PO_4 (2,0 мл, 4,0 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (50 мг, 0,080 ммоль), и нагревали полученную смесь при 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водным фосфатным буфером (2 мл), экстрагировали этилацетатом, и подкисляли водный слой добавлением 6 н HCl, что вызывало осаждение твердого вещества. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (202 мг, 0,601 ммоль, выход 64%).

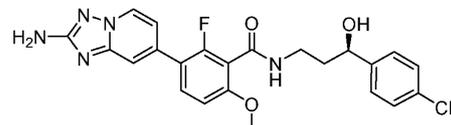
MS ESI m/z 302,99 (M+H) $^+$

147: к смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (22 мг, 0,073 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,064 мл, 0,36 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли BOP (48,3 мг, 0,109 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 44°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (2 мл), фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 24 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида (14,9 мг, 0,032 ммоль, выход 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,53 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,66 (ушир. т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 4H), 7,09 - 7,00 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 4,66 (ушир. д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,61 - 3,54 (м, 1H), 3,33 - 3,16 (м, 2H), 1,79 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H).

MS ESI m/z 469,98 (M+H) $^+$

Пример 148: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида.

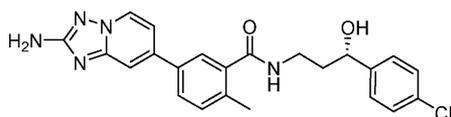


Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 147, заменяя на финальной стадии (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ол (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-олом с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метоксибензамида (15,1 мг, 0,031 ммоль, выход 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 - 8,52 (м, 2H), 7,65 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 4H), 7,09 - 7,01 (м, 2H), 6,04 (с, 2H), 4,66 (ушир. д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,98 (ушир. с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,38 - 3,21 (м, 2H), 1,86 - 1,74 (м, 2H).

MS ESI m/z 469,98 (M+H) $^+$

Пример 149: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамида.



149A: метил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

К смеси метил-5-бром-2-метилбензоата (2,00 г, 8,73 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,66 г, 10,5 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,356 г, 0,437 ммоль) и ацетат калия (2,57 г, 26,2 ммоль). Смесь продували азотом в течение нескольких минут, а затем перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь использовали в полученном виде на следующей стадии, предполагали выход 100%.

MS ESI m/z 277,1 (M+H)⁺

149B: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоат.

К неочищенной смеси, содержащей метил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (2,41 г, 8,69 ммоль) добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (1,85 г, 8,69 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,284 г, 0,348 ммоль) и 2 М водный K₃PO₄ (10,9 мл, 21,8 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до получения остатка. Целевой продукт кристаллизовали из смеси гексанов и этилацетата с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата (2,30 г, 8,15 ммоль, выход 94%).

MS ESI m/z 283,1 (M+H)⁺

149C: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоат лития: к раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата (261 мг, 0,925 ммоль) в THF (5 мл) и несколькими каплям метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (48,5 мг, 1,16 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата лития (245 мг), который использовали в полученном виде на следующей стадии.

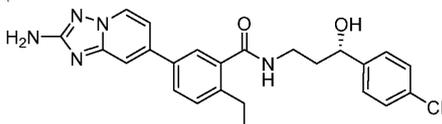
MS ESI m/z 269,11 (M+H)⁺

149: к смеси 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата лития (20 мг, 0,075 ммоль), гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (21 мг, 0,093 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,078 мл, 0,45 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (49,5 мг, 0,112 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 44°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли метанолом (2 мл), фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид (9,8 мг, 0,022 ммоль, выход 30%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,5 Гц, 2H), 7,42 - 7,36 (м, 5H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,43 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,71 - 4,65 (м, 1H), 3,46 - 3,29 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,86 (кв, J=6,8 Гц, 2H).

MS ESI m/z 436,08 (M+H)⁺

Пример 150: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-этилбензамид.



150 А: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоат.

В герметизируемом стеклянном толстостенном сосуде среднего размера к смеси (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоты (142 мг, 0,800 ммоль) и метил-5-бром-2-этилбензоата (180 мг, 0,740 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (24 мг, 0,037 ммоль), и дегазировали полученную смесь. Смесь обрабатывали 2 М водным K₃PO₄ (1,1 мл, 2,2 ммоль), сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 30 мин. Неочищенную смесь наносили сухой на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: метанол в дихлорметане) с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоата (205 мг, 0,692 ммоль, выход 93%).

MS ESI m/z 297,0 (M+H)⁺

150B: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоат лития: К раствору метил-5-(2-

амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоата (205 мг, 0,692 ммоль) в THF (5 мл) и несколькими каплями метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (36,3 мг, 0,865 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоата лития (189 мг), который использовали в полученном виде на следующей стадии.

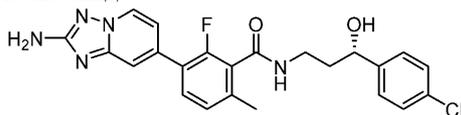
MS ESI m/z 283,09 (M+H)⁺

150: к смеси неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этилбензоата лития (17 мг, 0,060 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,053 мл, 0,30 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли BOP (40 мг, 0,090 ммоль), и перемешивали смесь при 44°C в течение 3 суток. Смесь разбавляли метанолом (2 мл) и фильтровали, и очищали неочищенный фильтрат методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-этилбензамида (12,7 мг, 0,028 ммоль, выход 46%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,68 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,38 (м, 5H), 7,24 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 5,41 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,59 (м, 1H), 2,77 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,86 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H).

MS ESI m/z 450,09 (M+H)⁺

Пример 151: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



151A: метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоат: к раствору 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (307 мг, 1,32 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли карбонат калия (455 мг, 3,29 ммоль), и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 10 мин. Добавляли йодметан (0,12 мл, 1,98 ммоль), и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным бикарбонатом натрия. EtOAc-слой промывали 10% водным LiCl (2×), а затем соевым раствором (1×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоата (277 мг, 1,11 ммоль, выход 84%) в виде желтого маслянистого вещества, которое отверждалось со временем в условиях высокого вакуума.

151B: N,N-бис-Вос-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота: смесь бис-Вос-7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (500 мг, 1,210 ммоль), бис(пинаколато)дибора (384 мг, 1,51 ммоль), ацетата калия (356 мг, 3,63 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49 мг, 0,060 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали при 100°C в течение 45 мин. Неочищенную реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии, предполагали выход 100%.

MS ESI m/z 379,2 (M+H)⁺

151C: метил-3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат.

К неочищенной реакционной смеси, описанной в разделе 151B, содержащей N,N-бис-Вос-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновую кислоту, добавляли метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоат (275 мг, 1,11 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (36 мг, 0,056 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный K₃PO₄ (1,7 мл, 3,34 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 100°C при перемешивании в течение 15 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite, и после сухого нанесения очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом 0-100% EtOAc в Hex) с получением метил-3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (475 мг, 0,949 ммоль, выход 85%) в виде кристаллического бежевого твердого вещества.

MS ESI m/z 501,3 (M+H)⁺

151D: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат: раствор метил-3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (475 мг, 0,949 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (285 мг, 0,902 ммоль, выход 95%) в виде рыжеватого твердого вещества.

MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

151E: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат лития

К раствору метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (175 мг, 0,583 ммоль) в THF (8 мл) и несколькими каплями метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида

лития (30,6 мг, 0,728 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, а затем концентрировали с получением неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (163 мг, 0,512 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии.

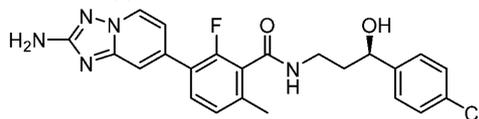
MS ESI m/z 287,2 (M+H)⁺

151: смесь неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (15 мг, 0,052 ммоль), ВОР (35 мг, 0,079 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,046 мл, 0,26 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при 42°C в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (14,1 мг, 0,031 ммоль, выход 59,3%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (ушир. т, J=4,5 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57 (ушир. т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 4H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 4,66 (ушир. т, J=6,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,24 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,81 (кв, J=7,0 Гц, 2H).

MS ESI m/z 454,0 (M+H)⁺

Пример 152: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



152A: 3-бром-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

Смесь 2,0 М раствора LDA в смеси THF/гептан/этилбензол (34,9 мл, 69,8 ммоль) и THF (127 мл) охлаждали до -78°C. К охлажденной смеси при перемешивании по каплям добавляли 4-бром-3-фтортолуол (8,03 мл, 63,5 ммоль). После завершения добавления, смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 20 мин. Затем одной порцией добавляли твердый измельченный диоксид углерода (5,59 г, 127 ммоль). Желтая смесь быстро становилась красной и так же быстро тускнела до светло-желтого цвета. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и оставляли нагреваться до к.т.

Смесь разбавляли дополнительным количеством воды и экстрагировали EtOAc (2×). Щелочной водный слой корректировали до pH 1 добавлением 1 н водного HCl. Полученную суспензию фильтровали, и сушили твердое вещество в условиях вакуума с получением 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (3,44 г, 14,8 ммоль, выход 23%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,61 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H).

152B: (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновая кислота: Перемешанную смесь ацетата калия (691 мг, 7,04 ммоль), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (500 мг, 2,35 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (96,0 мг, 0,117 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (894 мг, 3,52 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь использовали в полученном виде непосредственно на следующей стадии, предполагали выход 100%.

MS ESI m/z 179,0 (M+H)⁺

152C: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

К перемешанной неочищенной смеси, описанной в разделе 152B, содержащей (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновую кислоту, добавляли 3-бром-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (750 мг, 3,22 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (120 мг, 0,183 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный K₃PO₄ (5,22 мл, 10,4 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т., затем разбавляли 1 н водным NaOH (50 мл) и экстрагировали EtOAc (1×). Водный слой подкисляли добавлением 6 н HCl, после чего в растворе выпадал осадок. Твердое вещество выделяли путем фильтрования и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (515 мг, 1,62 ммоль, выход 75%) в виде рыжеватого твердого вещества.

MS ESI m/z 287,1 (M+H)⁺

152: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (20 мг, 0,070 ммоль), ВОР (46,3 мг, 0,105 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (19,4 мг, 0,087 ммоль) и основания Хунига (0,073 мл, 0,42 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 44°C в течение 3 суток. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонит-

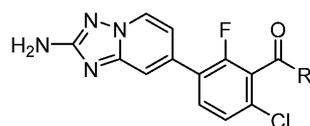
рил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (10,6 мг, 0,023 ммоль, выход 33%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H), 7,58 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 - 7,32 (м, 4H), 7,29 - 7,19 (м, 1H), 7,18 - 7,08 (м, 1H), 7,10 - 6,96 (м, 1H), 4,66 (ушир. т, J=6,4 Гц, 1H), 3,39 - 3,25 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,82 (кв, J=7,1 Гц, 2H).

MS ESI m/z 454,3 (M+H)⁺

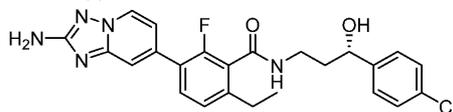
Соединения, представленные в табл. 12, получали способом, сходным с описанным в примере 152, где на третьей стадии 3-бром-6-хлор-2-фторбензойную кислоту использовали вместо 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты.

Таблица 12



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
153	(S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид		474,2	8,81 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,52 - 7,49 (м, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 4H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,43 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,60 (м, 1H), 3,41 (ушир. с, 1H), 3,32 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 2H)
154	(R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид		474,2	8,81 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,68 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,47 (м, 2H), 7,45 - 7,34 (м, 4H), 7,18 - 6,99 (м, 1H), 4,69 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,44 - 3,23 (м, 1H), 1,83 (кв, J=6,8 Гц, 2H)

Пример 155: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



155A: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоат.

Перемешанную смесь ацетата калия (380 мг, 3,87 ммоль), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (275 мг, 1,29 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметан (53 мг, 0,065 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (492 мг, 1,94 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат (300 мг, 1,12 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (II) (37 мг, 0,056 ммоль). Для дегазирования раствором смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный ортофосфат калия (1,68 мл, 3,36 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Нечистую реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Нех, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (335 мг, 0,992 ммоль, выход 88%) в виде бежевого твердого вещества.

MS ESI m/z 321,2 (M+H)⁺

155B: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-винилбензоат.

Смесь метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (350 мг, 1,09 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (49,3 мг, 0,120 ммоль), ацетата палладия (II) (12,3 мг, 0,055 ммоль) и 6-метил-2-винил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (399 мг, 2,18 ммоль) в 1,4-диоксане (6,5 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2 М водный ортофосфат калия (3,00 мл, 6,00 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 1 ч. Желтая реакционная смесь становилась оранжевой в течение 40 мин при 100°C. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Hex, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-винилбензоата (217 мг, 0,695 ммоль, выход 64%).

MS ESI m/z 313,2 (M+H)⁺

155C: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат.

К раствору метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-винилбензоата (217 мг, 0,695 ммоль) в этаноле (6,5 мл) добавляли 10% палладированный уголь (73,9 мг, 0,069 ммоль). Полученную смесь дегазировали, помещая в сосуд в условия вакуума на 5 мин, а затем обратно заполняли водородом. Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата (220 мг, 0,630 ммоль, выход 91%). Продукт использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 315,2 (M+H)⁺

155D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат лития.

К раствору метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата (220 мг, 0,700 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и несколькими каплями метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (36,7 мг, 0,875 ммоль) в 1 мл water. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Смесь концентрировали до твердого вещества с получением неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата лития. Это вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

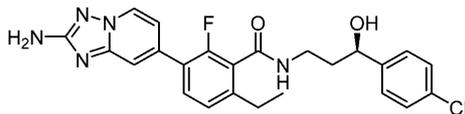
MS ESI m/z 301,2 (M+H)⁺

155: смесь неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата лития (15 мг, 0,050 ммоль), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (33 мг, 0,075 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,044 мл, 0,25 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 суток. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамида (11,8 мг, 0,025 ммоль, выход 51%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,44 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,69 - 4,63 (м, 1H), 3,38 - 3,26 (м, 1H), 2,64 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,81 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H). Сигналы некоторых протонов маскировались при подавлении сигналов воды.

MS ESI m/z 468,1 (M+H)⁺

Пример 156: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



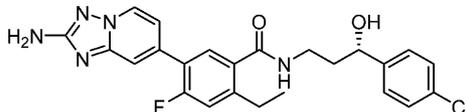
Смесь неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата лития (22 мг, 0,073 ммоль), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (48,6 мг, 0,110 ммоль), гидрохлорид (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (20 мг, 0,092 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,077 мл, 0,440 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение 3 суток. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-52% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-6-

этил-2-фторбензамида (10,6 мг, 0,023 ммоль, выход 31%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 - 8,60 (м, 2H), 7,62 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 4H), 7,26 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,40 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,73 - 4,60 (м, 1H), 2,65 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,77 (м, 1H), 1,82 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 1,21 (т, J=7,6 Гц, 3H).

MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

Пример 157: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-этил-4-фторбензамид.



157A: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-4-фторбензоат.

Перемешанную смесь ацетата калия (380 мг, 3,87 ммоль), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (275 мг, 1,29 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (53 мг, 0,065 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (492 мг, 1,94 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли метил-5-бром-2-хлор-4-фторбензоат (300 мг, 1,12 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (II) (37 мг, 0,056 ммоль). Для дегазирования реакционной смеси ее барботировали азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный ортофосфат калия (1,7 мл, 3,36 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Hex, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-4-фторбензоата (293 мг, 0,868 ммоль, выход 77%) в виде бежевого твердого вещества.

MS ESI m/z 321,2 (M+H)⁺

157B: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-винилбензоат.

Смесь метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-хлор-4-фторбензоата (293 мг, 0,914 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (41,3 мг, 0,100 ммоль), ацетата палладия (II) (10 мг, 0,046 ммоль) и 6-метил-2-винил-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (334 мг, 1,83 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2 М водный ортофосфат калия (2,51 мл, 5,02 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 1 ч. Желтая реакционная смесь становилась оранжевой в течение 40 мин при 100°C. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Hex, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-винилбензоата (111 мг, 0,355 ммоль, выход 39%).

MS ESI m/z 313,1(M+H)⁺

157C: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоат.

К раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-4-фтор-2-винилбензоата (111 мг, 0,355 ммоль) в этаноле (6,5 мл) добавляли 10% палладированный уголь (38 мг, 0,036 ммоль). Полученную смесь дегазировали в условиях вакуума в течение 5 мин, а затем сосуд обратно заполняли водородом и перемешивали в течение 3 суток при к.т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоата (79 мг, 0,25 ммоль, выход 71%). Продукт использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 315,2 (M+H)⁺

157D: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоат лития.

К раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоата (79 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и несколькими каплями метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (13,2 мг, 0,314 ммоль) в 1 мл воды. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь концентрировали до получения твердого вещества в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоата лития (75 мг, 0,25 ммоль, выход 99%). Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

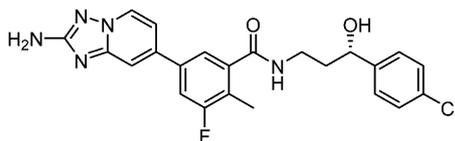
157: смесь неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-этил-4-фторбензоата лития (13 мг, 0,043 ммоль), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (29 мг, 0,065 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)-пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,038 мл, 0,22 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 суток. Неочищенную смесь очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 20% В, 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока:

20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-этил-4-фторбензамида (8,1 мг, 0,017 ммоль, выход 39%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,41 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 4H), 7,30 (д, J=12,1 Гц, 1H), 7,10 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,43 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,71 - 4,61 (м, 1H), 3,36 - 3,25 (м, 1H), 2,78 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,84 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H).

MS ESI m/z 468,1 (M+H)⁺

Пример 158: (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамид.



158A: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат: перемешанную смесь ацетата калия (691 мг, 7,04 ммоль), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (500 мг, 2,35 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (96 мг, 0,12 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (894 мг, 3,52 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли метил-5-бром-3-фтор-2-метилбензоат (600 мг, 2,43 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (II) (79 мг, 0,12 ммоль). Для дегазирования реакционной смеси ее барботировали азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный ортофосфат калия (3,64 мл, 7,29 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Hex, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (677 мг, 2,21 ммоль, выход 91%).

MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

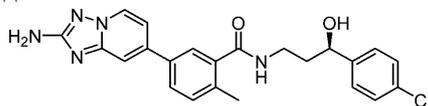
158B: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоат лития: к раствору метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата (677 мг, 2,21 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и нескольким каплям метанола добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (114 мг, 2,71 ммоль) в 1,5 мл воды. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 суток. Дополнительно добавляли 5 мг моногидрата гидроксида лития в 0,5 мл воды, и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата лития (599 мг, 1,99 ммоль, выход 88%) в виде бежевого твердого вещества. Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

158: смесь 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метилбензоата лития (22 мг, 0,077 ммоль), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (51 мг, 0,115 ммоль), гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (21,3 мг, 0,096 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,081 мл, 0,461 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение ночи. Неочищенную смесь очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-55% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамида (8,1 мг, 0,018 ммоль, выход 23%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,47 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,74 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (с, 4H), 7,28 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,43 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,65 (м, 1H), 3,33 (ушир. с, 1H), 2,31 - 2,26 (м, 3H), 1,92 - 1,83 (м, 2H).

MS ESI m/z 454,0 (M+H)⁺

Пример 159: (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамид.



159A: этил-5-бром-2-метилбензоат: раствор 5-бром-2-метилбензойной кислоты (1,50 г, 6,98 ммоль) в этаноле (20 мл) и серной кислоте (0,558 мл, 10,5 ммоль) нагревали с обратным холодильником и пере-

мешивали в течение ночи. Этанол удаляли в условиях пониженного давления, и нейтрализовывали оставшуюся смесь осторожным добавлением 10% водного бикарбоната натрия. Неочищенный остаток экстрагировали дважды 100 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением этил-5-бром-2-метилбензоата (1,45 г, 5,67 ммоль, выход 81%) в виде маслянистого вещества.

159B: метил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоат.

Перемешанную смесь ацетата калия (346 мг, 3,52 ммоль), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (250 мг, 1,17 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (48 мг, 0,059 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (447 мг, 1,76 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли этил-5-бром-2-метилбензоат (310 мг, 1,275 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (II) (42 мг, 0,064 ммоль). Для дегазирования реакционной смеси ее барботировали азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М водный ортофосфат калия (1,9 мл, 3,83 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь концентрировали на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (24 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% этилацетат в Hex, а затем 0-10% метанол в дихлорметане). Чистые фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата (261 мг, 0,872 ммоль, выход 68%) в виде бежевого твердого вещества.

MS ESI m/z 297,3 (M+H)⁺

159C: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоат лития.

К раствору этил-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата (261 мг, 0,872 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и нескольким каплям метанола добавляли раствор моногидрат гидроксида лития (48,5 мг, 1,16 ммоль) в 1,5 мл воды. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата лития (245 мг, 0,822 ммоль, выход 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества. Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

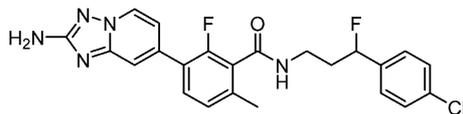
MS ESI m/z 269,1 (M+H)⁺

159: Смесь неочищенного 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-метилбензоата лития (20 мг, 0,075 ммоль), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (49,5 мг, 0,112 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (21 мг, 0,093 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,078 мл, 0,48 ммоль) в диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение 3 суток. Неочищенную смесь очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания с получением (R)-5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилбензамида (17,4 мг, 0,038 ммоль, выход 51%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 7,78 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 - 7,68 (м, 2H), 7,42 - 7,35 (м, 7H), 4,68 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,33 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,87 (кв, J=6,8 Гц, 2H).

MS ESI m/z 436,1 (M+H)⁺

Пример 160: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-фторпропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



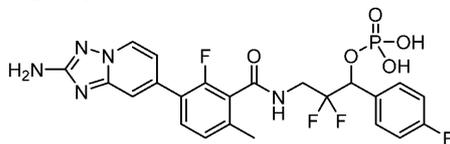
В атмосфере азота находящуюся при 0°C смесь (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (25 мг, 0,055 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали через шприцевой насос раствором Deoxo-fluor (0,015 мл, 0,083 ммоль) в DCM (1 мл) в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до к.т. Смесь гасили добавлением нескольких капель метанола. Полученную неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума, а затем повторно растворяли в метаноле. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 23% В, 23-63% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания с получением 3-(2-

амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-фторпропил)-2-фтор-6-метилбензамида (5,2 мг, 0,011 ммоль, выход 21%).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 3H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 5,71 - 5,53 (м, 1H), 3,46 - 3,20 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,19 - 1,92 (м, 2H).

MS ESI m/z 456,0 (M+H)⁺.

Пример 161: 3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамидо)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропилдигидрофосфат, рацемат.

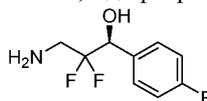


К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (47 мг, 0,099 ммоль) и ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидита (0,066 мл, 0,208 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли 1H-тетразол (14,60 мг, 0,208 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при температуре от 0°C до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (25 мл). Органический слой промывали 10% раствором LiCl (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл). После сушки над безводным сульфатом натрия, органический слой концентрировали, и подвергали остаток хроматографии на картридже с 4 г силикагеля, элюируя градиентом 0-9% MeOH/CH₂Cl₂. Содержащие продукт фракции концентрировали с получением 55 мг смеси 3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамидо)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропилди-трет-бутилфосфата и ди-трет-бутил-(7-(3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)фосфорамидата в виде белого твердого вещества. Смесь растворяли в 1 мл TFA и оставляли отстаиваться при к.т. в течение 1,5 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, остаток растворяли в DMF и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 0% В, 0-46% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемата 3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамидо)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропилдигидрофосфата (12,7 мг, 0,023 ммоль, выход 35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 - 8,88 (м, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 3H), 7,30 - 7,20 (м, 3H), 7,03 (дт, J=7,0, 1,6 Гц, 1H), 6,07 (ушир. с, 2H), 5,63 - 5,27 (м, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 1H), 2,30 (с, 3H); протоны фосфата отсутствуют.

MS ESI m/z 554,3 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 1: (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол.



Промежуточное соединение 1А: этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноат.

Смесь Zn (95,9 г, 1,47 моль) в THF (840 мл) по каплям обрабатывали раствором 4-фторбензальдегида (140 г, 1,13 моль) в THF (100 мл). После добавления, полученную смесь нагревали до 65°C при перемешивании, а затем к горячей смеси по каплям добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (275 г, 1,35 моль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, а затем гасили добавлением насыщенного водного NaHSO₄ (1 л). Остаток экстрагировали EtOAc (300 мл×2), органический слой промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюирование градиентом петролейный эфир/этилацетат=50/1 → 3/1) с получением этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (195 г, 786 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 - 7,46 (м, 2H), 7,07 - 7,12 (м, 2H), 5,17 (дд, J=15,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,74 (с, 1H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1В: (S)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамид.

К раствору этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (180 г, 725 ммоль) в MeOH (1,2 л) при 0°C добавляли раствор NH₃ в MeOH (7 М, 414 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Методом TLC на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1, R_f исх. в-ва=0,46, R_f продукта=0,00) обнаруживали полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и

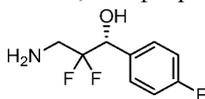
разделяли остаток (100 г) методом хиральной SFC (колонка: Daicel Chiralpak AS (250 мм×50 мм, частицы 10 мкм); подвижная фаза А: CO₂; подвижная фаза В: 0,1% гидроксид аммония в MeOH; изократическое элюирование 15% В, время прогона: 11 мин). (S)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (32 г, 146 ммоль, выход 20%) представлял собой первый изомер, элюируемый при проведении SFC, и его получали в виде светло-желтого твердого вещества после концентрирования в условиях вакуума. Абсолютную стереохимию данного вещества определяли в рентгенокристаллографических экспериментах.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42 - 7,48 (м, 2H), 7,17 - 7,24 (м, 2H), 6,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,06 - 5,14 (м, 1H).

Промежуточное соединение 1: к раствору (S)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (45 г, 205 ммоль) в THF (280 мл) при 0°C по каплям добавляли 10 М NH₃-Me₂S в THF (71,9 мл, 719 ммоль). Затем, смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 1 ч. Методом TLC на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=0:1, R_f исх. в-ва=0,71, R_f продукта=0,00) обнаруживали полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученное белое твердое вещество загружали в 1 л 1 н водного HCl. Полученную суспензию затем перемешивали при 65-70°C в течение 30 мин, в процессе чего формировался прозрачный раствор. Водный кислый раствор охлаждали до к.т., а затем промывали в делительной воронке EtOAc (200 мл, 100 мл), и разделяли слои. В делительной воронке, водный кислый слой подщелачивали 1 н водным NaOH до достижения pH=8. Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (33 г, 158 ммоль, выход 77%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 - 7,48 (м, 2H), 7,05 - 7,11 (м, 2H), 4,91 (дд, J=15,2 Гц, 7,6 Гц, 1H), 3,04 - 3,10 (м, 1H), 2,91 - 3,01 (м, 1H).

Промежуточное соединение 2: (R)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол.



Промежуточное соединение 2А: (R)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид.

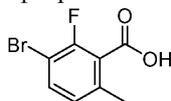
Указанное в заголовке соединение получали в виде второго изомера, элюируемого при разделении методом препаративной хиральной SFC, описанном при получении Промежуточного соединения 1В. Тем самым получали (R)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (44 г, 201 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42 - 7,48 (м, 2H), 7,17 - 7,24 (м, 2H), 6,42 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,06 - 5,14 (м, 1H).

Промежуточное соединение 2: к раствору (R)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (32 г, 146 ммоль) в THF (210 мл) при 0°C по каплям добавляли 10 М NH₃-Me₂S в THF (51,1 мл, 511 ммоль). Затем, смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 1 ч. Методом TLC на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=0:1, R_f исх. в-ва=0,71, R_f продукта=0,00) обнаруживали полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, а затем концентрировали в условиях вакуума. Полученное белое твердое вещество загружали в 1 л 1 н водного HCl. Полученную суспензию затем перемешивали при 65-70°C в течение 30 мин, в процессе чего формировался прозрачный раствор. Водный кислый раствор охлаждали до к.т., а затем промывали в делительной воронке EtOAc (200 мл, 100 мл), и разделяли слои. В делительной воронке, водный кислый слой подщелачивали 1 н водным NaOH до достижения pH=8. Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (R)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (22 г, 106 ммоль, выход 72%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 - 7,49 (м, 2H), 7,06 - 7,11 (м, 2H), 4,91 (дд, J=15,2 Гц, 7,6 Гц, 1H), 2,99 - 3,10 (м, 1H), 2,90 - 2,97 (м, 1H).

Промежуточное соединение 3: 3-бром-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

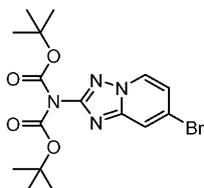


К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (5,94 мл, 34,9 ммоль) в THF (50 мл) при -10°C по каплям добавляли n-бутиллитий (21,82 мл, 34,9 ммоль), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 1,5 ч. Температуру понижали до -78°C, по каплям добавляли 1-бром-2-фтор-4-метилбензол (3,69 мл, 29,1 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли сухой измельченный диоксид углерода (2,56 г, 58,2 ммоль), и перемешивали смесь в течение 20 мин. Методом LCMS об-

наруживали хорошее преобразование исходного вещества до пика с целевой массой. Реакционную смесь гасили добавлением 1,5 н HCl (50 мл) при -78°C до достижения pH~1, и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры. Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (25 мл), нагревали до $\sim 40^{\circ}\text{C}$, и медленно добавляли воду 75 (мл), в ходе чего в осадок выпадало твердое вещество. Смесь перемешивали в течение 20 мин и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (30 мл) и сушили с получением 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (6,1 г, 25,8 ммоль, выход 89%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,80 (ушир. с, 1H), 7,57 (дд, J=8,0, 7,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H).

Промежуточное соединение 4: трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат.

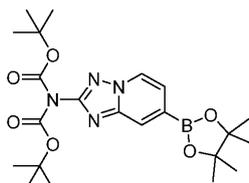


В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 2 л при комнатной температуре загружали 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (46 г, 216 ммоль) и DCM (700 мл) с получением белой взвеси. В колбу добавляли TEA (105 мл, 756 ммоль) и DMAP (2,64 г, 21,59 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем в течение 30 мин медленно добавляли Вос-ангидрид (150 мл, 648 ммоль). В процессе добавления наблюдали порывистую экзотерму. Белую взвесь нагревали с обратным холодильником при 40°C и поддерживали в течение ночи. Коричневый раствор концентрировали досуха в условиях вакуума. Желтое полутвердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием колонки с 750 г Redisep Silica и смеси петролейный эфир/EtOAc в качестве растворителя с получением трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (76,8 г, 180 ммоль, выход 83%).

^1H -ЯМР (499 МГц, хлороформ- d) δ 8,42 (дд, J=7,3, 0,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,3, 2,0 Гц, 1H), 1,49 (с, 18H).

MS ESI m/z 413,0 (M+H) $^+$

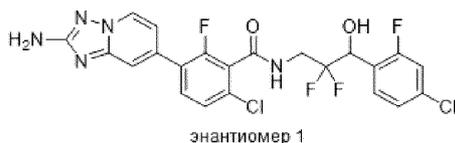
Промежуточное соединение 5: трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат.



В сухую трехгорлую круглодонную колбу емкостью 3 л, оснащенную магнитным перемешивающим элементом, загружали трет-бутил-(7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат (100 г, 242 ммоль) и 1,4-диоксан (968 мл). В атмосфере N_2 добавляли ацетат калия (71,2 г, 726 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (67,6 г, 266 ммоль), X-Phos (4,61 г, 9,68 ммоль) и X-Phos-Pd-G2 (3,80 г, 4,84 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали до 95°C в атмосфере N_2 . Развитие реакции отслеживали методом HPLC и LC/MS. После того, как методом LC/MS обнаруживали полное расходование исходного вещества, реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через Celite. Осадок на фильтре промывали DCM, фильтрат собирали и упаривали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гексаны/этилацетат, с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (87,1 г, 188 ммоль, выход 78%).

^1H -ЯМР (499 МГц, хлороформ- d) δ 8,53 (дд, J=6,7, 1,0 Гц, 1H), 8,17 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 1,57 (с, 4H), 1,47 (с, 18H), 1,40 (с, 12H).

Пример 162: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.



162A: метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат.

В круглодонной колбе емкостью 250 мл, оснащенной магнитным элементом, объединяли 3-бром-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (10,4 г, 40,8 ммоль) и карбонат калия (14,1 г, 102 ммоль) в безводном DMF (136 мл). К перемешанной суспензии добавляли йодметан (3,83 мл, 61,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (400 мл), твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума до получения остатка, затем разбавляли EtOAc (175 мл), органическую фазу промывали водой (3×50 мл), а затем солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток помещали в условия высокого вакуума на 1 ч с получением метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоата (11,0 г, 40,8 ммоль, количественный выход) в виде желтого маслянистого вещества. Дополнительной очистки не проводили.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H).

162B: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоат.

В круглодонной колбе емкостью 250 мл с магнитным элементом под защитным слоем азота объединяли метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат (10,9 г, 40,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (10,9 г, 42,8 ммоль), ацетат калия (6,01 г, 61,2 ммоль) и аддукт дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия и CH₂Cl₂ (1,67 г, 2,04 ммоль). Смесь суспендировали в 1,4-диоксане (136 мл). Сосуд затем оснащали обратным холодильником, и с целью дегазирования суспензию пять раз вакуумировали/продували азотом при быстром перемешивании. Затем, смесь нагревали до 85°C в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры, добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (8,69 г, 40,8 ммоль), ортофосфат калия (2 М в воде) (61,2 мл, 122 ммоль) и аддукт дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия и CH₂Cl₂ (1,67 г, 2,04 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 14,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления органического растворителя, к остатку добавляли EtOAc (600 мл), и фильтровали полученную смесь с получением двухфазного фильтрата (обозначаемого как Фильтрат 1) и изолированных твердых веществ. Твердые вещества несколько раз растирали с EtOAc (600 мл, затем 2×100 мл), а затем с DCM (2×100 мл) до тех пор, пока оставшиеся твердые вещества более не содержали целевого продукта согласно данным LCMS. Оставшееся твердое вещество отбрасывали. Органические фазы после растирания объединяли и отстаивали. Фазы Фильтрата 1 разделяли, и объединяли отделенную органическую фазу с органическими фазами после растирания. Водную фазу Фильтрата 1 разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Указанные EtOAc-экстракты объединяли с другими органическими фазами. Объединенные органические слои разбавляли EtOAc до общего объема 1500 мл, а затем промывали солевым раствором (250 мл, затем 2×100 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток суспендировали в виде твердого вещества при нагревании в DCM (150 мл), и добавляли к перемешанной суспензии гексаны (100 мл). Путем центробежного упаривания из суспензии осторожно удаляли 100 мл органической фазы, полученную смесь охлаждали на бане со льдом и фильтровали с получением коричневого порошка, который промывали диэтиловым эфиром и оставляли сушиться на воздухе с получением партии 1 метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (5,86 г, 18,3 ммоль, выход 45%). Фильтрат после выделения партии 1 концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (картридж с 330 г силикагеля, элюирование: градиент 0-100% гексаны в EtOAc, а затем 30:1 DCM:MeOH) с получением партии 2 метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (1,14 г, 3,50 ммоль, выход 9%) в виде не совсем белого порошка.

Партии 1 и 2 объединяли и переносили на следующую стадию в полученном виде.

MS ESI m/z 320,8 (M+H)⁺

162C: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойная кислота.

Раствор метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (7,00 г, 21,8 ммоль) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (32,7 мл, 32,7 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревали до 85°C в течение 3,5 ч. Темно-коричневую реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, а затем добавляли 100 мл воды. Полученную суспензию фильтровали небольшого количества коричневого порошкообразного твердого вещества, которое отбрасывали. Коричневый прозрачный фильтрат быстро перемешивали и подкисляли медленным добавлением концентрированного 12 М HCl (приблизительно 2,7 мл) приблизительно до pH 2-3 согласно измерению на индикаторной pH-бумаге. В процессе добавления кислоты возникла тяжелый осадок. Смесь охлаждали на бане со льдом, твердое вещество собирали путем аспирационного фильтрования (воронка Бюхнера и фильтровальная бумага), промывали холодной деионизированной водой и оставляли сушиться на воздухе в течение ночи, а затем помещали в условия высокого вакуума на несколько часов с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-

ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (6,39 г, 20,8 ммоль, выход 95%) в виде коричневого порошка.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,54 (д, J=10,5 Гц, 2H), 7,05 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H).

162D: этил-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат.

В двухгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл, оснащенной магнитным перемешивающим элементом и обратным холодильником, перемешанную суспензию порошкообразного цинка (0,785 г, 12,0 ммоль) в THF (20,0 мл) нагревали на масляной бане при 70°C. К горячей перемешанной суспензии цинка в течение 2 мин добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,54 мл, 12,0 ммоль). Наблюдали умеренное вспенивание. Спустя 1 мин, одной порцией добавляли 4-хлор-2-фторбензальдегид (1,59 г, 10 ммоль), и нагревали смесь при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и гасили реакционную смесь добавлением 10% водного NaHCO₃, что вызывало появление тяжелого осадка. Смесь нейтрализовывали медленным осторожным добавлением концентрированного HCl при перемешивании. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления некоторой части органической фазы, затем остаток поглощали смесью EtOAc (100 мл) и воды (50 мл), смесь встряхивали, и разделяли фазы. Органическую фазу промывали несколько раз водой до тех пор, пока значение pH смыва на составляло приблизительно pH=5. Органическую фазу промывали соевым раствором (25 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Неочищенный остаток наносили в минимальном количестве DCM на картридж с 120 г силикагеля, который был предварительно уравновешен гексанами. Градиент элюирования: 100% гексаны → 40% EtOAc в гексанах в течение 10 объемов колонки. Примечание: Данное вещество обладало очень плохим UV-поглощением, и фракции требовалось проверять методом TLC с визуализацией путем окрашивания молибдатом церия и нагревания. Вероятные содержащиеся продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением этил-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (2,22 г, 7,85 ммоль, выход 79%) в виде желтого маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=9,9, 2,0 Гц, 1H), 5,56 - 5,48 (м, 1H), 4,40 - 4,34 (м, 2H), 3,12 - 3,00 (м, 1H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

162E: 3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид.

В сцинтилляционный флакон емкостью 20 мл, содержащий этил-3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат (2,22 г, 7,85 ммоль), загружали метанол (10 мл), а затем при 0°C добавляли 7 н раствор аммония в метаноле (4,49 мл, 31,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и переносили полученный тем самым неочищенный 3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (1,99 г, 7,85 ммоль, выход 100%) непосредственно на следующую стадию в полученном виде.

MS ESI m/z 252,05 (M-H)⁻

162F: гидрохлорид 3-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола.

В атмосфере азота в круглодонную колбу емкостью 100 мл, оснащенную перемешивающим элементом и обратным холодильником, загружали неочищенный 3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (1,99 г, 7,85 ммоль) и THF (26,2 мл). При перемешивании добавляли 2 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (15,7 мл, 31,4 ммоль), что вызывало бурное выделение газа. Полученную смесь перемешивали при 72°C в течение 24 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., а затем через верх обратного холодильника по каплям очень медленно обрабатывали метанолом с немедленным выделением газа и значительной экзотермической реакцией. Добавляли MeOH до прекращения выделения газа, затем дополнительно добавляли 4 мл MeOH, перемешивали смесь дополнительно в течение 30 мин, а затем отстаивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума и остаток растворяли в 1 М водном HCl (75 мл). Полученную слегка флоккулентную смесь нагревали до 65°C в течение 1 часа при перемешивании. Прозрачный бесцветный раствор фильтровали для удаления каких-либо взвешенных частиц. Смесь концентрировали в условиях вакуума до белесоватого твердого пенообразного остатка, и помещали остаток в условия высокого вакуума на несколько суток с получением гидрохлорида 3-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (1,81 г, 6,61 ммоль, выход 84%) в виде белого пенообразного твердого гидрохлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (ушир. с, 2H), 7,60 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,8, 1,5 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 1H), 6,88 (ушир. с, 1H), 5,29 (ушир. д, J=18,5 Гц, 1H), 3,64 - 3,41 (м, 2H).

MS ESI m/z 239,75 (M+H)⁺

162: Во флаконе емкостью 1 жидк. унция с завинчивающейся крышкой из PTFE объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (60,0 мг, 0,196 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (81,0 мг, 0,293 ммоль) и BOP (95,0 мг, 0,215 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,171 мл, 0,978 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 мм×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 20% В, 20-

60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие рацемат продукта, объединяли и сушили методом центробежного упаривания до получения остатка. В дальнейшем остаток очищали для разделения отдельных энантиомеров с использованием хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; подробности введения: введения 0,5 мл, 80,7 остатка растворяли в 6 мл DMSO. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (23,2 мг, 0,0431 ммоль, выход 22%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,67 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,29 - 5,16 (м, 1H), 4,10 - 3,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 528,0 (M+H)⁺

Пример 163: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.

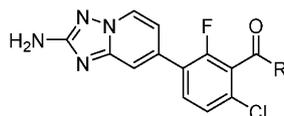


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (20,5 мг, 0,0380 ммоль, выход 19%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 162.

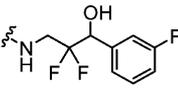
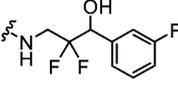
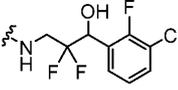
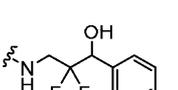
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,42 (д, J=10,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,22 (ушир. д, J=18,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,85 (м, 2H). Сигнал одного протона отсутствует, по-видимому вследствие подавления сигнала воды.

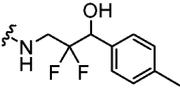
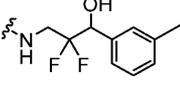
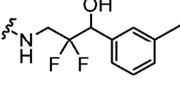
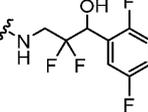
MS ESI m/z 528,3 (M+H)⁺

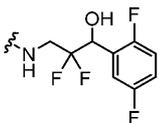
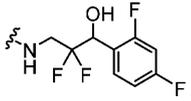
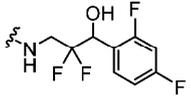
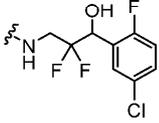
Соединения, представленные в табл. 13, получали способом, сходным с описанными в Примерах 162 и 163. На четвертой стадии различные замещенные бензальдегиды использовали вместо 4-хлор-2-фторбензальдегида.

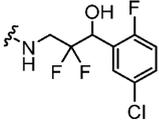
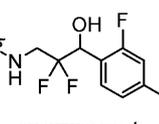
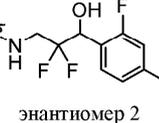
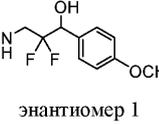


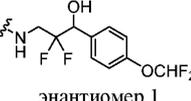
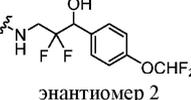
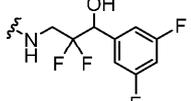
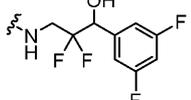
Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
164	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	<p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	562,0	9,25 (ушир. т, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,84 (ушир. т, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,75 - 7,69 (м, 1H), 7,67 (ушир. д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,56 - 7,46 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,33 (ушир. д, <i>J</i> =18,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,84 (м, 2H).
165	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	<p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	562,0	9,25 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,84 (ушир. т, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,64 (м, 3H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,10 - 7,02 (м, 1H), 6,16 - 6,00 (м, 2H), 5,32 (ушир. д, <i>J</i> =18,9 Гц, 1H), 4,12 - 3,85 (м, 2H).
166	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(2,3-дифторфенил)-2,2-гидроксипропил)-2-фторбензамид	<p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	512,0	9,22 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,75 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 2H), 7,48 - 7,39 (м, 2H), 7,35 - 7,22 (м, 1H), 7,05 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,66 (д, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,39 - 5,22 (м, 1H), 4,10 - 3,87 (м, 2H).
167	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(2,3-дифторфенил)-2,2-гидроксипропил)-2-фторбензамид	<p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	512,0	9,23 (ушир. т, <i>J</i> =5,8 Гц, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,74 (ушир. т, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,48 - 7,39 (м, 2H), 7,36 - 7,18 (м, 1H), 7,05 (ушир. д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,36 - 5,23 (м, 1H), 4,10 - 3,87 (м, 2H). Сигнал одного протона отсутствует вследствие подавления сигнала воды

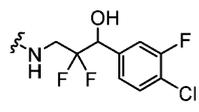
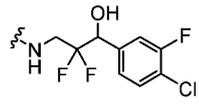
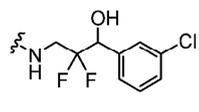
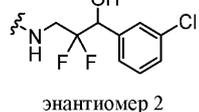
168	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -[2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	494,1	9,16 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 - 7,41 (м, 3H), 7,33 - 7,15 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,01 - 4,90 (м, 1H), 3,96 - 3,78 (м, 2H). Сигнал трех протонов отсутствует вследствие подавления сигнала воды
169	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -[2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	494,1	9,16 (ушир. т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,62 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,58 - 7,40 (м, 3H), 7,33 - 7,14 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,57 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,04 - 4,82 (м, 1H), 4,00 - 3,79 (м, 2H).
170	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	527,9	9,23 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (ушир. т, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,38 - 5,23 (м, 1H), 4,10 - 3,83 (м, 2H).
171	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	528,0	9,22 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,29 (ушир. д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,10 - 3,87 (м, 2H).
172	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(<i>para</i> -толил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	490,3	9,14 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (ушир. т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,59 - 7,42 (м, 2H), 7,31 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,19 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,35 (ушир. д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,17 - 5,99 (м, 2H), 4,93 - 4,78 (м, 1H), 3,92 - 3,56 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

173	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(<i>пара</i> -толил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	490,3	9,14 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,43 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,22 - 7,15 (м, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,17 - 5,99 (м, 2H), 4,96 - 4,77 (м, 1H), 3,93 - 3,51 (м, 2H), 2,30 (с, 3H). Сигнал одного протона отсутствует вследствие подавления сигнала воды
174	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(<i>мета</i> -толил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	490,4	9,12 (ушир. т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62 - 7,42 (м, 2H), 7,31 - 7,21 (м, 3H), 7,16 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,32 (ушир. д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,18 - 6,04 (м, 2H), 4,95 - 4,76 (м, 1H), 3,96 - 3,75 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).
175	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(<i>мета</i> -толил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	490,3	9,12 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,44 (м, 2H), 7,31 - 7,20 (м, 3H), 7,16 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,17 - 6,05 (м, 2H), 4,93 - 4,78 (м, 1H), 3,95 - 3,75 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).
176	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	512,3	9,22 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 - 7,44 (м, 2H), 7,39 - 7,23 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,67 (ушир. д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,24 (ушир. д, $J=18,3$ Гц, 1H), 4,09 - 3,87 (м, 2H). Сигнал двух протонов отсутствует вследствие подавления сигнала воды

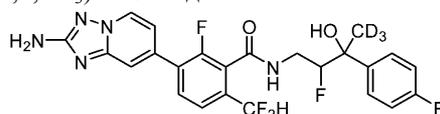
177	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	512,0	9,22 (ушир. т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,45 (м, 2H), 7,37 - 7,23 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,69 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,30 - 5,16 (м, 1H), 4,08 - 3,86 (м, 2H). Сигнал двух протонов отсутствует вследствие подавления сигнала воды
178	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	512,3	9,22 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (м, 1H), 7,56 - 7,46 (м, 2H), 7,21 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,67 - 6,55 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,21 (дт, $J=18,3, 4,1$ Гц, 1H), 4,06 - 3,84 (м, 2H).
179	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	512,3	9,26 - 9,15 (м, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,24 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,54 (ушир. д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,22 (ушир. дд, $J=19,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,08 - 3,86 (м, 2H).
180	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(5-хлор-2-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	528,1	9,23 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 3H), 7,28 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,31 - 5,19 (м, 1H), 4,08 - 3,86 (м, 2H).

181	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(5-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	528,1	9,23 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 3H), 7,28 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,24 (ушир. д, $J=19,8$ Гц, 1H), 4,08 - 3,87 (м, 2H).
182	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(2-фтор-4-метилфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	508,3	9,20 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 - 7,42 (м, 3H), 7,12 - 6,98 (м, 3H), 6,49 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,24 - 5,05 (м, 1H), 4,03 - 3,82 (м, 1H), 2,31 (с, 3H). Сигнал одного протона отсутствует вследствие подавления сигнала воды
183	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-(2-фтор-4-метилфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	508,1	9,19 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,41 (м, 3H), 7,11 - 6,98 (м, 3H), 6,48 (ушир. д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,29 - 5,08 (м, 1H), 4,07 - 3,78 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).
184	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	505,9	9,11 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 - 7,47 (м, 2H), 7,40 - 7,32 (м, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,99 - 6,91 (м, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,25 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,90 - 4,78 (м, 1H), 3,89 - 3,74 (м, 5H).

185	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	506,0	9,11 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,59 - 7,44 (м, 2H), 7,36 (ушир. д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,25 (ушир. д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,85 (ушир. дд, $J=15,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,89 - 3,74 (м, 5H).
186	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-(дифторметокси)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	542,0	9,18 - 9,10 (м, 1H), 8,66 - 8,60 (м, 1H), 7,78 - 7,70 (м, 1H), 7,55 - 7,46 (м, 3H), 7,20 (ушир. д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,49 - 6,40 (м, 1H), 6,15 - 6,05 (м, 2H), 4,99 - 4,87 (м, 1H), 3,97 - 3,77 (м, 2H).
187	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-(дифторметокси)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	542,1	9,14 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 4H), 7,20 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=74,8$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,94 (дт, $J=16,3, 5,7$ Гц, 1H), 3,96 - 3,79 (м, 2H).
188	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3,5-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 1 элюируемый первым</p>	512,0	9,16 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 2H), 7,23 (ушир. т, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,74 - 6,66 (м, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,00 (ушир. д, $J=14,3$ Гц, 1H), 3,95 - 3,81 (м, 2H).
189	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3,5-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 <p>энантиомер 2 элюируемый вторым</p>	512,0	9,16 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,23 (ушир. т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,70 (ушир. с, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,05 - 4,95 (м, 1H), 3,94 - 3,81 (м, 2H).

190	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 энантиомер 1 элюируемый первым	527,9	9,15 (ушир. т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,99 (дт, $J=16,0, 6,0$ Гц, 1H), 3,96 - 3,80 (м, 2H).
191	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 энантиомер 2 элюируемый вторым	527,9	9,15 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,03 - 4,94 (м, 1H), 3,95 - 3,80 (м, 2H).
192	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 энантиомер 1 элюируемый первым	510,3	9,16 (ушир. т, $J=6,3$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 - 7,46 (м, 3H), 7,43 - 7,32 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,06 - 4,88 (м, 1H), 4,00 - 3,77 (м, 2H), 1,90 (с, 1H)
193	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(3-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 энантиомер 2 элюируемый вторым	510,3	9,16 (ушир. т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 - 7,47 (м, 3H), 7,46 - 7,28 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 4,96 (ушир. дд, $J=16,2, 5,8$ Гц, 1H), 4,02 - 3,72 (м, 2H), 1,89 (с, 1H)

Пример 194: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-6-(диформетил)-2-фтор-*N*-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидоксибутил-4,4,4- d_3)бензамид.



194А: этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидоксибутоат-4,4,4- d_3 .

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 1-(4-фторфенил)этан-1-он-2,2,2- d_3 (0,6 г, 4,25 ммоль), железо (0,712 г, 12,75 ммоль), йод (0,216 г, 0,850 ммоль), THF (8,50 мл), а затем добавляли этил-2-бром-2-фторацетат (2,36 г, 12,75 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования раствора N_2 в течение 5 мин, а затем перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., и добавляли Celite. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума, и наносили в сухом виде на колонку с силикагелем. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0%-20% EtOAc в гексане; 20 г колонка ISCO) с получением этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидоксибутоат-4,4,4- d_3 (480 мг, 1,941 ммоль, выход 46%) в виде смеси диастереоизомеров в соотношении 1:1.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,39 (ддд, $J=7,8, 6,1, 1,6$ Гц, 2H), 6,97 (кв, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,03 - 4,65 (м, 1H), 4,14 - 3,95 (м, 2H), 1,04 (дт, $J=17,1, 7,1$ Гц, 3H).

194В: 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидоксибутанамид- d_3

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидоксибутоат-4,4,4- d_3 (480 мг, 1,941 ммоль) и MeOH (3883 мкл), а затем добавляли аммиак в MeOH (1664 мкл, 11,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 20 ч. Ре-

акционную смесь концентрировали в условиях вакуума и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 219,4 (M+H)⁺ (методом LC-MS наблюдали два диастереоизомера).

194C: 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ол: В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид (423 мг, 1,94 ммоль) и THF (9700 мкл), а затем добавляли $\text{BN}_3 \cdot \text{DMS}$ (2910 мкл, 5,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ола (245 мг, 1,200 ммоль, выход 62%). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

194D: 3-бром-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)бензамид.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 3-бром-6-(дифторметил)-2-фторбензойную кислоту (0,151 г, 0,560 ммоль), 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ол (0,082 г, 0,4 ммоль) и ((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат(V) (0,248 г, 0,560 ммоль), а затем добавляли DCM (4,00 мл) и DIPEA (0,279 мл, 1,600 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в гексане; 12 г колонка ISCO) с получением 3-бром-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)бензамида (0,11 г, 0,242 ммоль, выход 60%). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 455,1 (M+H)⁺

194E: бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамид: В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, 3-бром-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)бензамид (0,11 г, 0,242 ммоль), бис-Вос-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,133 г, 0,290 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладия (II) с дихлорметаном (0,020 г, 0,024 ммоль). Колбу вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли 1,4-диоксан (1,208 мл) и ортофосфат калия (0,362 мл, 0,725 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии с сухим нанесением на Celite (0-100% EtOAc в гексане; 80 г колонка ISCO) с получением бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамида (168 мг, 0,237 ммоль, выход 98%) в виде диастереоизомерной смеси.

MS ESI m/z 709,4 (M+H)⁺

194F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамид.

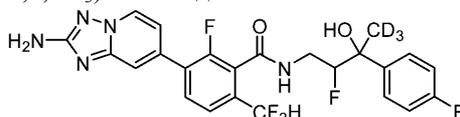
В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамид (168 мг, 0,237 ммоль) и этанол (2371 мкл), а затем добавляли HCl (593 мкл, 2,371 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Методом LC-MS обнаруживали завершение реакции (целевой продукт MW+1=509,15). Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, разбавляли 1,5 мл DMF и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием колонки XBridge C18, элюируя смесью ацетонитрил:вода + ацетат аммония. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем очищали на SCP методом хиральной SFC.

Элюируемый первым изомер: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамид (7,3 мг, 0,014 ммоль, выход 6%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,86 (ушир. т, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,47 (м, 4H), 7,23 - 6,88 (м, 4H), 6,12 (с, 2H), 4,76 - 4,45 (м, 1H), 3,85 - 3,63 (м, 1H), 3,08 - 2,89 (м, 1H).

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Пример 195: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)бензамид.



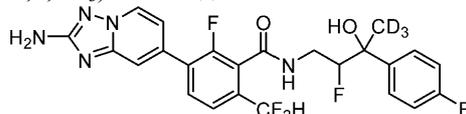
Элюируемый вторым изомер из Примера 194F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4- d_3)-6-(метил- d_3)бензамид (5,8 мг, 0,011 ммоль, выход 5%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,8 Гц,

1H), 7,65 - 7,50 (м, 4H), 7,23 - 6,87 (м, 4H), 6,12 (с, 2H), 4,80 - 4,55 (м, 1H), два протона маскируются растворителем.

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Пример 196: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d₃)бензамид.

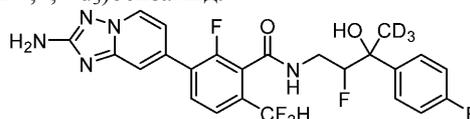


Элюируемый третьим изомер из примера 194F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d₃)-6-(метил-d₃)бензамид (9,5 мг, 0,019 ммоль, выход 8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 - 7,51 (м, 4H), 7,24 - 6,87 (м, 4H), 6,12 (с, 2H), 4,80 - 4,53 (м, 1H), два протона маскируются растворителем.

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Пример 197: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-(дифторметил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d₃)бензамид.

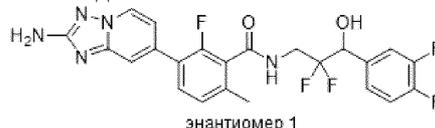


Элюируемый четвертым изомер из примера 194F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d₃)-6-(метил-d₃)бензамид (8,8 мг, 0,017 ммоль, выход 7%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,86 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 - 7,49 (м, 4H), 7,23 - 6,89 (м, 4H), 6,12 (с, 2H), 4,74 - 4,50 (м, 1H), 3,82 - 3,62 (м, 1H), 3,09 - 2,90 (м, 1H).

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Пример 198: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



энантиомер 1

198A: метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоат.

В круглодонной колбе емкостью 250 мл смесь 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (4,95 г, 21,3 ммоль) и карбоната калия (5,88 г, 42,5 ммоль) в DMF (42,5 мл) обрабатывали йодметаном (2,37 мл, 25,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом (200 мл) и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат трижды промывали водой, затем соевым раствором, а затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоата (4,99 г, 20,2 ммоль, выход 95%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,00 - 3,94 (м, 3H), 2,38 (с, 3H).

198B: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоат.

В круглодонной колбе емкостью 250 мл объединяли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (4,78 г, 18,4 ммоль), метил-3-бром-2-фтор-6-метилбензоат (4,99 г, 20,2 ммоль), 2 М водный ортофосфат калия (27,6 мл, 55,1 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,750 г, 0,919 ммоль) в 1,4-диоксане (117 мл) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Колбу оснащали обратным холодильником и нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток разбавляли в этилацетате и фильтровали через слой Celite. Celite промывали этилацетатом, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в дихлорметане и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (градиент 50-100% этилацетата в гексанах, а затем градиент 0-20% метанола в дихлорметане). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (2,50 г, 8,33 ммоль, выход 45%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS ESI m/z 300,95 [M+H]⁺

198C: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

Смесь метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата (0,66 г, 2,2 ммоль) и 1 М водного LiOH (0,223 г, 9,32 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем, смесь нагревали до 60°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления органического растворителя, затем к водному остатку при перемешивании добавляли 1 М водный HCl (9,32 мл, 9,32 ммоль), что вызывало выпадение в осадок твердого вещества. Полученную суспензию концентрировали в условиях вакуума до твердого остатка и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением неочищенной 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (0,888 г, 2,20 ммоль, предполагается количественное преобразование, приблизительно 57 мас.% целевого вещества). Это вещество использовали на следующей стадии в полученном виде.

MS ESI m/z 286,85 [M+H]⁺

198D: 3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид.

В двухгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл, оснащенной обратным холодильником, в атмосфере азота перемешанную суспензию цинкового порошка (-140+325 меш, 0,981 г, 15,0 ммоль) в THF (20,0 мл) нагревали на масляной бане при 70°C. Этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,54 мл, 12,0 ммоль) добавляли в течение 2 мин при 70°C. В течение нескольких мгновений содержимое колбы претерпевало такой экзотермический эффект, что обратный холодильник был почти переполнен паром. Спустя 2 мин, одной порцией добавляли 3,4-дифторбензальдегид (1,10 мл, 10,0 ммоль), и нагревали смесь при 70°C в течение 16 ч с получением слегка мутного желтого раствора. Смесь фильтровали для удаления твердых веществ, твердые вещества промывали небольшим количеством EtOAc, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума до получения маслянистого вещества.

Остаток поглощали EtOAc (75 мл), органическую фазу промывали 1 М водным HCl (30 мл), а затем соевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали до получения маслянистого вещества. Остаток затем растворяли в MeOH (50 мл) и обрабатывали 7 М аммиаком в MeOH (5,71 мл, 40,0 ммоль) при перемешивании в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (2,90 г, 10 ммоль, выше положенного веса, но предполагается количественное преобразование, поэтому чистота приблизительно 82%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (ушир. с, 1H), 7,91 (ушир. с, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,29 - 7,17 (м, 1H), 6,59 (ушир. с, 1H), 5,14 (ушир. дд, J=17,9, 7,3 Гц, 1H), 4,09 (ушир. с, 1H).

MS ESI m/z 236,00 [M-H]⁻

198E: гидрохлорид 3-амино-1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола.

В атмосфере азота в круглодонную колбу, оснащенную перемешивающим элементом и обратным холодильником, загружали 3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (2,89 г, 10,0 ммоль), THF (50,0 мл) и 2,0 М раствора комплекса боран-диметилсульфид в THF (20,0 мл, 40,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола через верх обратного холодильника (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется медленное добавление, изначально приблизительно 1-2 мл/мин, а затем быстрее, держа реакцию под контролем), что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Всего таким образом добавляли 15 мл MeOH до завершения выделения газа. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин при 80°C на масляной бане. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого остатка. Бесцветный густой маслянистый остаток затем обрабатывали 1 М водным HCl (20 мл) при 65°C в течение 1 ч при перемешивании. К концу часа изначально мутная смесь становилась прозрачной. Затем, смесь экстрагировали EtOAc (75 мл), и обратно экстрагировали EtOAc-экстракт 1 М HCl (20 мл). Объединенные водные фазы концентрировали в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества, которое помещали в условия высокого вакуума на 2 ч. Тем самым получали гидрохлорид 3-амино-1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (2,54 г, 9,80 ммоль, выход 98%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (ушир. с, 2H), 7,54 - 7,37 (м, 2H), 7,29 (ушир. с, 1H), 5,08 (ушир. дд, J=17,1, 6,0 Гц, 1H), 3,53 - 3,32 (м, 2H).

MS ESI m/z 300,95 [M+H]⁺

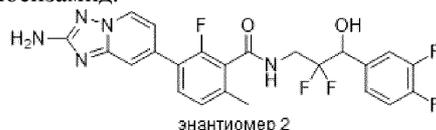
198: Во флаконе емкостью 1 жидк. унция в завинчивающейся крышке из PTFE объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (70,0 мг, 0,139 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (85,0 мг, 0,279 ммоль) и BOP (80,0 мг, 0,181 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,243 мл, 1,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь затем фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода +10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% B, 17-57% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV.

Фракции, содержащие рацемат продукта, объединяли и сушили методом центробежного упаривания до получения остатка. В дальнейшем остаток очищали для разделения отдельных энантиомеров с использованием хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; подробности введения: введения 0,5 мл, 30,2 мг остатка растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (8,7 мг, 0,0176 ммоль, выход 13%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 5,09 - 4,90 (м, 1H), 3,87 (дд, J=19,3, 13,2, 6,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H).

MS ESI m/z 492,4 (M+H)⁺

Пример 199: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

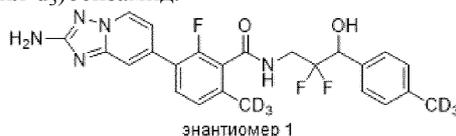


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (8,5 мг, 0,0172 ммоль, выход 12%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 198.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 3H), 7,31 (ушир. с, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (м, 1H), 3,97 - 3,81 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

MS ESI m/z 492,1 (M+H)⁺

Пример 200: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(метил-d₃)фенил)пропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамид.



200A: этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат.

В двухгорлой круглодонной колбе емкостью 100 мл, оснащенной магнитным перемешивающим элементом и обратным холодильником, перемешанную суспензию порошкообразного цинка (0,981 г, 15,0 ммоль) в THF (20,0 мл) нагревали на масляной бане при 80°C. К горячей перемешанной суспензии цинка в течение 2 мин добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,54 мл, 12,0 ммоль). В результате возникла значительная экзотермическая реакция, которая вызывал энергичное кипение смеси. Спустя 2 мин, одной порцией добавляли 4-хлорбензальдегид (1,18 мл, 10 ммоль), и нагревали смесь при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали для удаления оставшихся твердых веществ. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума до получения маслянистого вещества, затем остаток поглощали EtOAc (150 мл), органические фазы промывали 1 М водным HCl (2×40 мл), а затем соевым раствором (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Неочищенный остаток наносили в минимальном количестве DCM на картридж с 120 г силикагеля, который был предварительно уравновешен гексанами. Элюирование: градиент 100% → 50% EtOAc в гексанах в течение 7 объемов колонки. Примечание: Это вещество характеризуется очень плохим UV-поглощением, и требуется контроль методом TLC. Вероятные содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (2,60 г, 7,85 ммоль, выход 98%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,43 - 7,36 (м, 4H), 5,18 (дд, J=15,2, 7,7 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,86 (ушир. с, 1H), 1,35 - 1,31 (м, 3H).

200B: 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамид.

Раствор этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (2,55 г, 9,64 ммоль) в метаноле (15 мл) обрабатывали 7 н раствором аммиака в метаноле (13,8 мл, 96 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума до получения слегка желтого порошка, и переносили полученный тем самым неочищенный 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамид (2,08 г, 8,84 ммоль, выход 92%) непосредственно на следующую стадию в полученном виде.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (ушир. с, 1H), 7,86 (ушир. с, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 4H), 6,45 (д,

$J=5,7$ Гц, 1H), 5,15 - 5,06 (м, 1H).

MS ESI m/z 233,80, 235,70 (M+H)⁺

200C: гидрохлорид 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола.

В атмосфере азота в круглодонную колбу емкостью 250 мл, оснащенную перемешивающим элементом и обратным холодильником, загружали неочищенный 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (2,07 г, 8,79 ммоль) и THF (43,9 мл). При перемешивании добавляли 2 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (17,6 мл, 35,2 ммоль), что вызывало бурное выделение газа. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., а затем через верх обратного холодильника очень медленно по каплям обрабатывали метанолом с немедленным выделением газа и значительной экзотермической реакцией. Всего таким образом добавляли 15 мл MeOH. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток повторно растворяли в MeOH (50 мл) и снова концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Такую азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз. Бесцветное густое масло обрабатывали 1 М водным HCl (100 мл), и нагревали полученную слегка флоккулентную смесь до 65°C в течение 1 часа при перемешивании. Полученную прозрачную смесь концентрировали в условиях вакуума до получения белого твердого вещества, которое помещали в условия высокого вакуума на 2 ч с получением гидрохлорида 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (2,22 г, 8,59 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого гидрохлорида.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (ушир. с, 2H), 7,52 - 7,40 (м, 4H), 6,85 - 6,67 (м, 1H), 5,11 - 5,00 (м, 1H), 3,55 - 3,33 (м, 2H).

MS ESI m/z 221,90 (M+H)⁺

200D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.

Во флаконе емкостью 1 жидк. унция с завинчивающейся крышкой из PTFE объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (63,1 мг, 0,245 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (81,0 мг, 0,293 ммоль) и BOP (95,0 мг, 0,215 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,171 мл, 0,978 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенную смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30 мм×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В; скорость потока: 42,5 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов UV. Фракции, содержащие рацемат продукта, объединяли и концентрировали в условиях вакуума. Тем самым получали рацемический 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид (80,6 мг, 0,158 ммоль, выход 81%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 - 9,11 (м, 1H), 8,64 (ушир. с, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 2H), 7,46 (ушир. с, 4H), 7,04 (ушир. с, 1H), 6,48 (ушир. с, 1H), 6,12 (ушир. с, 2H), 4,95 (ушир. д, $J=12,9$ Гц, 1H), 3,94 - 3,79 (м, 2H).

MS ESI m/z 509,90, 510,85, 511,85, 512,85, 513,90 (M+H)⁺

200E: (метил-d₃)бороновая кислота.

В круглодонную колбу емкостью 500 мл с перемешивающим элементом загружали THF (100 мл) и триметилборат (10,03 мл, 90 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -78°C, а затем медленно добавляли 1,0 М раствор метил-d₃-магнийодида в диэтиловом эфире (99 атом.% D, 50,0 мл, 50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили добавлением 25 мл 1 н водн. HCl и нагревали до к.т. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением (метил-d₃)бороновой кислоты (4,20 г, предполагается количественный выход, вещество может составлять макс. 75 мас.%) в виде желтого маслянистого вещества. Полученное вещество хранили в морозильнике и переносили непосредственно на следующую стадию в полученном виде в предельно короткий срок.

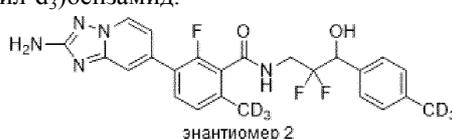
200: в толстостенный флакон Chemglass емкостью 4 мл загружали перемешивающий элемент, рацемический 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид (75,0 мг, 0,147 ммоль), хлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (38,3 мг, 0,0590 ммоль) и (метил-d₃)бороновую кислоту (123 мг, 1,47 ммоль), а затем добавляли диоксан (735 мкл) и 2М водный раствор ортофосфата калия (735 мкл, 1,47 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Суд закрывали крышкой, и перемешивали смесь при 115°C в течение ночи. Неочищенную смесь затем разбавляли DMF и фильтровали с получением 2 мл образца, который очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 25 мин, затем

выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(метил-d₃)фенил)пропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (43,8 мг, 0,0921 ммоль, выход 62,7%). Выделенный рацемат в дальнейшем очищали для разделения отдельных энантиомеров с использованием хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70% CO₂/30% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; подробности введения: введения 3,0 мл, 42 мг остатка растворяли в 9 мл MeOH/ACN. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(метил-d₃)фенил)пропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (11,0 мг, 0,0231 ммоль, выход 16%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (ушир. д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 - 7,17 (м, 3H), 7,04 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,86 (дт, J=14,6, 6,3 Гц, 1H), 3,90 - 3,75 (м, 2H).

MS ESI m/z 476,20 (M+H)⁺

Пример 201: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(метил-d₃)фенил)пропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамид.

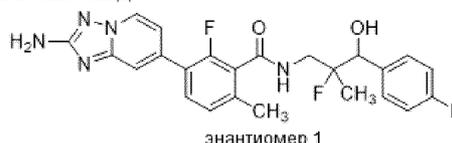


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(метил-d₃)фенил)пропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (10,5 мг, 0,0221 ммоль, выход 15%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 200.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (ушир. т, J=6,2 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,34 (ушир. д, J=8,0 Гц, 2H), 7,25 - 7,16 (м, 3H), 7,04 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,10 - 6,02 (м, 2H), 4,90 - 4,81 (м, 1H), 3,89 - 3,74 (м, 2H).

MS ESI m/z 476,20 (M+H)⁺

Пример 202: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид.



202 А: метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноат: перемешанную суспензию порошкообразного цинка (1,11 г, 17,0 ммоль) в безводном THF (2,6 мл) обрабатывали TMS-Cl (0,174 мл, 1,37 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 10 мин. Затем, смесь нагревали до 57°C, после чего к теплой суспензии в течение 10 мин очень медленно шприцем по каплям добавляли смесь метил-2-бром-2-фторпропаноата (3,15 г, 17,0 ммоль) и 4-фторбензальдегида (0,912 мл, 8,50 ммоль) в THF (1,64 мл). Через короткое время после начала добавления, смесь начинала очень энергично кипеть. После добавления приблизительно 90% смеси, металлический цинк больше визуально не обнаруживался во флаконе. Добавление последних 10% добавляемой смеси не вызывала энергичного кипения. В конце добавления, смесь выглядела как слегка желтый гомогенный раствор с визуальным отсутствием или очень незначительным присутствием металлического цинка в колбе. Смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин при 57°C. Неочищенную реакционную смесь медленно добавляли к перемешанному насыщенному водному хлориду аммония (50 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), затем объединенные EtOAc-экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Оставшееся почти бесцветное маслянистое вещество наносили в минимуме DCM поверх предварительно уравновешенного гексанами картриджа с 120 г силикагеля. Элюирование: 100% гексаны в течение 1 объема колонки, затем градиент до 30% EtOAc в гексанах в течение 10 объемов колонки, выдерживание при 30% EtOAc в гексанах в течение 4 объемов колонки. Продукт являлся очень слабым UV-хромофором, но после TLC на силикагеле с использованием 2:1 смеси гексаны:EtOAc в качестве элюента проводили с визуализацией путем окрашивания TLC пластины молибдатом церия и нагревания обнаруживали, что происходило довольно хорошее разделение двух основных продуктов. Первым элюировался Изолят 1, R_f=0,45 согласно TLC, и вторым элюировался Изолят 2, R_f=0,4 согласно TLC. Вероятные фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением двух бесцветных маслянистых веществ. После нескольких часов отстаивания

при к.т., Изолят 2 отверждался до формирования белого восковидного твердого вещества.

Изолят 1 (изолят, элюируемый первым с колонки с силикагелем) представлял собой рацемическую смесь (2S,3S)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата и (2R,3R)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (0,697 г, 3,03 ммоль, выход 36%), которую выделяли в виде бесцветного маслянистого вещества. Стереохимию Изолята 1 определяли методом рентгенокристаллографии продукта, полученного на следующей стадии последовательности.

Изолят 1 $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,38 (ушир. дд, $J=7,6, 5,8$ Гц, 2H), 7,10 - 7,02 (м, 2H), 5,00 (дд, $J=15,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,76 - 3,71 (м, 3H), 2,84 - 2,79 (м, 1H), 1,64 - 1,56 (м, 3H).

Изолят 1 MS ESI m/z 230,95 (M+H)⁺

Изолят 2 (изолят, элюируемый вторым с колонки с силикагелем) представлял собой рацемическую смесь (2S,3R)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата и (2R,3S)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (0,793 г, 3,44 ммоль, выход 41%), которую выделяли в виде белого восковидного твердого вещества. Стереохимию Изолята 2 определяли методом рентгенокристаллографии продукта, полученного на следующей стадии последовательности.

Изолят 2 $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,39 (дд, $J=7,9, 5,4$ Гц, 2H), 7,15 - 7,02 (м, 2H), 5,00 - 4,90 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,68 (ушир. с, 1H), 1,42 (дд, $J=21,7, 1,0$ Гц, 3H).

Изолят 2 MS ESI m/z 230,90 (M+H)⁺

202B: рацемическая смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида.

Рацемическую смесь (2S,3R)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата и (2R,3R)-метил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (0,662 г, 2,88 ммоль) обрабатывали 7 М раствором аммиака в MeOH (12,3 мл, 86,3 ммоль) в течение 3 суток. Смесь концентрировали с получением целевого продукта (554 мг, 2,57 ммоль, выход 89%) в виде не совсем белого порошка. Согласно данным рентгенокристаллографии это вещество представляет собой рацемическую смесь (2S,3S) и (2R,3R) изомеров.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (дд, $J=8,3, 5,9$ Гц, 2H), 7,16 (ушир. д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,11 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,84 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,87 - 4,79 (м, 1H), 1,49 (д, $J=22,1$ Гц, 3H).

MS ESI m/z 213,85 (M-H)⁻

202C: рацемическая смесь гидрохлорида (1R,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола.

В атмосфере азота в двугорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, рацемическую смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида (1:1, 510 мг, 2,37 ммоль), THF (11,8 мл) и 2,0 М раствора комплекса боран-диметилсульфид в THF (4,74 мл, 9,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали на масляной бане с заданной температурой 85°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется медленное добавление, изначально приблизительно 1-2 мл/мин, а затем быстрее, держа реакцию под контролем), что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Всего таким образом добавляли 15 мл MeOH до завершения выделения газа. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова смесь концентрировали в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз. Полученный бесцветный густой маслянистый остаток затем обрабатывали 1 М водным HCl (100 мл) при 65°C в течение 1 ч. К концу часа изначально мутная смесь становилась прозрачной. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением рацемической смеси гидрохлорида (1R,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (559 мг, 2,35 ммоль, выход 99%) в виде слегка желтого липкого пенообразного вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (ушир. с, 2H), 7,44 - 7,37 (м, 2H), 7,20 (ушир. с, 2H), 6,25 (ушир. с, 1H), 4,85 (ушир. с, 1H), 3,26 - 3,03 (м, 2H), 1,20 - 1,10 (м, 3H).

MS ESI m/z 201,90 (M+H)⁺

202: Во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (38 мг, 0,133 ммоль) с рацемической смесью гидрохлорида (1R,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (44,8 мг, 0,166 ммоль) и BOP (64,6 мг, 0,146 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,116 мл, 0,664 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали под струей азота, затем остаток растворяли в смеси DCM:TFA (1:1, 1,0 мл) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали под струей азота, а затем повторно растворяли в 2 мл DMF и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-55% B в течение 25 минут, затем выдерживание

вание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемической смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (19,3 мг, 0,0411 ммоль, выход 29%). В дальнейшем выделенный рацемат разделяли на отдельные энантиомеры с использованием хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; подробности введения: введения 1,0 мл, 18,2 мг остатка растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (4,3 мг, 0,0091 ммоль, выход 7%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (т, J=6,5 Гц, 2H), 7,26 - 7,14 (м, 3H), 7,04 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,91 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,76 (ушир. дд, J=10,2, 5,0 Гц, 1H), 3,82 -3,69 (м, 1H), 3,58 - 3,51 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,16 (д, J=22,0 Гц, 3H).

MS ESI m/z 470,10 (M+H)⁺

Пример 203: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид.



Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (4,3 мг, 0,0091 ммоль, выход 7%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 202.

Пример 204: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид.



204A: рацемическая смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида.

Рацемическую смесь (2S,3S)-метил 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата и (2R,3R)-метил 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (0,747 г, 3,25 ммоль) обрабатывали 7 М раствором аммиака в MeOH (13,9 мл, 97,3 ммоль) в течение 3 суток. Смесь концентрировали с получением целевого продукта (652 мг, 3,03 ммоль, выход 93%) в виде не совсем белого порошка. Согласно данным рентгенокристаллографии это вещество представляет собой рацемическую смесь (2S,3R) и (2R,3S) изомеров.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,46 - 7,37 (м, 3H), 7,20 - 7,14 (м, 2H), 5,77 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,90 - 4,77 (м, 1H), 1,11 (д, J=21,9 Гц, 3H). Один протон отсутствовал по-видимому по причине подавления сигнала воды.

MS ESI m/z 213,90 (M-H)⁻

204B: рацемическая смесь гидрохлорида (1R,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола.

В атмосфере азота в двухгорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, рацемическую смесь (2S,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропаноамида (1:1, 589 мг, 2,74 ммоль), THF (13,7 мл) и 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (5,47 мл, 10,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали на масляной бане с заданной температурой 85°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется медленное добавление, изначально приблизительно 1-2 мл/мин, а затем быстрее, держа реакцию под контролем), что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Всего таким образом добавляли 15 мл MeOH до завершения выделения газа. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова концентрировали смесь в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз. Полученный бесцветный густой маслянистый остаток

затем обрабатывали 1 М водным HCl (100 мл) при 65°C в течение 1 ч. К концу часа изначально мутная смесь становилась прозрачной. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением рацемической смеси гидрохлорида (1R,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (855 мг, выше положенного веса, количественный выход, макс. чистота 76%) в виде слегка желтого восковидного влажного полутвердого вещества. Это вещество было неочищенным, но использовалось в полученном виде на следующей стадии.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (ушир. с, 2H), 7,41 (ушир. с, 2H), 7,19 (ушир. с, 2H), 4,72 (ушир. д, J=19,1 Гц, 1H), 4,54 (ушир. с, 9H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 1,30 - 1,21 (м, 3H).

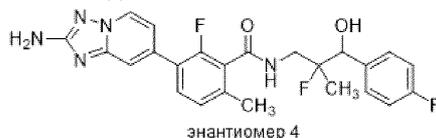
MS ESI m/z 201,95 (M+H)⁺

204: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (38 мг, 0,133 ммоль), рацемическую смесь гидрохлорида (1R,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола и гидрохлорида (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-ола (62,6 мг, 0,166 ммоль) и BOP (64,6 мг, 0,146 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,116 мл, 0,664 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали под струей азота, затем остаток растворяли в смеси DCM:TFA (1:1, 1,0 мл) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь концентрировали под струей азота, а затем повторно растворяли в 2 мл DMF и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемической смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (19,2 мг, 0,0407 ммоль, выход 301%). В дальнейшем выделенный рацемат разделяли на отдельные энантиомеры с использованием хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; подробности введения: введения 1,0 мл, 15,1 мг остатка растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 3 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (4,9 мг, 0,0104 ммоль, выход 8%) в виде изомера, элюируемого первым в процессе описанной очистки методом препаративной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (ушир. т, J=6,2 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,40 (м, 3H), 7,25 - 7,14 (м, 3H), 7,04 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,71 (ушир. дд, J=15,8, 4,8 Гц, 1H), 3,73 - 3,59 (м, 1H), 3,49 - 3,40 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,24 (д, J=22,3 Гц, 3H).

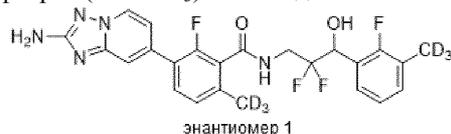
MS ESI m/z 470,10 (M+H)⁺

Пример 205: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид.



Указанное в заголовке соединение, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид энантиомер 4 (5,1 мг, 0,0109 ммоль, выход 8%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 204.

Пример 206: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(2-фтор-3-(метил-d₃)фенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамид.

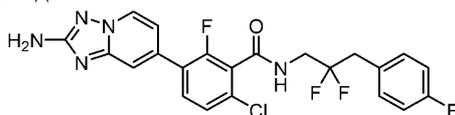


В толстостенный флакон Chemglass емкостью 1 жидк. унция загружали перемешивающий элемент, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид (4,5 мг, 8,52 мкмоль), хлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (2,22 мг, 3,41 мкмоль) и (метил-d₃)бороновую кислоту (7,14 мг, 0,085 ммоль), а затем добавляли диоксан (500 мкл) и 2 М водный ортофосфат калия (42,6 мкл,

0,085 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, затем сосуд закрывали крышкой, и перемешивали смесь при 115°C в течение ночи. Затем, смесь разбавляли MeOH:диоксан (1:1) и фильтровали с получением 2-мл образца для очистки. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% В, 13-53% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Тем самым выделяли энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(2-фтор-3-(метил-d₃)фенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (0,7 мг, 0,0014 ммоль, выход 16%).

MS ESI m/z 494,00 (M+H)⁺

Пример 207: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-2-фторбензамид.



207A: 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропанамид.

Смесь этил-2,2-дифтор-2-йодацетата (3,00 г, 12,0 ммоль) и дендритного медного порошка (<45 мкм, 1,14 г, 18,0 ммоль) в DMSO (21 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем, смесь обрабатывали 1-(бромметил)-4-фторбензолом (0,756 г, 4,00 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение ночи. Неочищенную смесь добавляли пипеткой к 200 мл быстро перемешиваемого EtOAc, что вызывало формирование липкого тяжелого белого осадка. Полученную желто-зеленую суспензию пропускали через слой Celite, и промывали слой этилацетатом. Желто-зеленый фильтрат (всего 250 мл) выливали в делительную воронку с водой (100 мл), воронку встряхивали и разделяли фазы. Органическую фазу промывали комбинацией воды (100 мл) и солевого раствора (20 мл), а затем еще раз солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Неочищенный желтый остаток растворяли в 4 мл 7 M аммиака в метаноле с немедленным получением гомогенного темно-сине-зеленого раствора. Спустя 1 ч цвет обработанной аммонием смеси был менее сине-зеленым и был более светло-чирково-голубым, и смесь становилась несколько мутноватой с присутствием небольшого количества твердого осадка. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. Остаток при перемешивании поглощали смесью EtOAc (75 мл) и воды (30 мл), и разделяли фазы. Водная фаза была слегка голубой, а EtOAc-фаза была желтой. EtOAc-фазу снова промывали водой (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения остатка. После TLC на силикагеле с DCM:MeOH (20:1) в качестве элюента обнаруживали единственное главное пятно с $R_f=0,55$ (визуализировали окрашиванием молибдатом церия и нагреванием). Путем концентрирования в условиях вакуума получали слегка желтое твердое вещество. Неочищенное желтое твердое вещество растворяли путем нагревания в минимуме DCM (20 мл), и наносили полученную смесь поверх предварительно уравновешенного DCM картриджа с 80 г силикагеля. Элюирование: градиент 100% DCM → DCM:MeOH (20:1) в течение 10 объемов колонки. Продукт элюировали в полосе ближе к концу градиента. Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропанамид (668 мг, 3,29 ммоль, выход 82%) в виде слегка желтого порошка.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (ушир. с, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,43 - 3,27 (м, 2H).

MS ESI m/z 201,90 (M-H)⁻

207B: гидрохлорид 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина.

В атмосфере азота в двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, оснащенную обратным холодильником, загружали перемешивающий элемент, 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-пропанамид (500 мг, 2,46 ммоль), THF (10 мл) и 2,0 M раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (4,92 мл, 9,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C. Спустя 2,5 ч, через верх обратного холодильника реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется медленное добавление, изначально приблизительно 1-2 мл/мин, а затем быстрее, держа реакцию под контролем), что вызывало бурное выделение газа. Всего таким образом добавляли 15 мл MeOH до тех, пока выделение газа значительно не замедлялось. Смесь нагревали с обратным холодильником дополнительно в течение 15 мин, а затем растворитель удаляли в условиях вакуума. Полученный бесцветный густой маслянистый остаток затем обрабатывали 2 M водным HCl (50 мл) при 70°C в течение 1 ч. К концу часа изначально мутная смесь становилась более прозрачной. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл, затем 25 мл). EtOAc-экстракты отбрасывали. Водную фазу концентрировали в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества, которое помещали в условия высокого вакуума на ночь с

получением гидрохлорида 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (394,5 мг, 1,75 ммоль, выход 71%) в виде слегка розового твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (ушир. с, 2H), 7,36 (дд, J=8,2, 5,8 Гц, 2H), 7,21 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,50 - 3,36 (м, 4H).

MS ESI m/z 189,90 (M+H) $^+$

207C: метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат: В круглодонной колбе емкостью 250 мл объединяли 3-бром-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (10,4 г, 40,8 ммоль) и карбонат калия (14,1 г, 102 ммоль) в безводном DMF (136 мл). К перемешанной суспензии добавляли йодметан (3,83 мл, 61,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (400 мл), твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат полностью концентрировали в условиях вакуума до получения остатка, затем разбавляли EtOAc (175 мл), органическую фазу промывали водой (3×50 мл), а затем соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоата (11,0 г, 40,8 ммоль, количественный выход) в виде желтого маслянистого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,57 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H).

207D: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоат.

В круглодонной колбе емкостью 500 мл под защитным слоем азота объединяли метил-3-бром-6-хлор-2-фторбензоат (10,9 г, 40,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (10,9 г, 42,8 ммоль), ацетат калия (6,01 г, 61,2 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,67 г, 2,04 ммоль). Смесь суспендировали в 1,4-диоксане (136 мл), а затем оснащали сосуд обратным холодильником. С целью дегазирования при быстром перемешивании суспензию пять раз вакуумировали/обратно продували азотом. Затем, смесь нагревали до 85°C в течение 3 ч. Затем к смеси добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (8,69 г, 40,8 ммоль), ортофосфат калия (2 М в воде) (61,2 мл, 122 ммоль) и дополнительно аддукт дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроценпалладия - CH₂Cl₂ (1,67 г, 2,04 ммоль), полученную смесь продували азотом в течение 10 мин, а затем перемешивали при нагревании при 75°C в течение 14,5 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума до получения остатка, затем остаток разбавляли EtOAc (600 мл), и встряхивали смесь с получением суспензии твердых веществ, которые фильтровали. Собранные твердые вещества, которые содержали целевой продукт (как установлено методом LCMS) подвергали последовательным растираниям с EtOAc (2×100 мл), а затем с DCM (2×100 мл) до тех пор, пока твердые вещества (приблизительно 3 г) больше не содержали целевого продукта согласно данным LCMS. Органические фазы после растирания объединяли и отстаивали. Фильтрат состоял из двух фаз, которые разделяли. Органическую фазу объединяли с уже упомянутыми объединенными органическими фазами после растирания. Водную фазу затем разбавляли водой (100 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (по 100 мл каждый раз). Органические экстракты затем добавляли к объединенной органическим фазам. Объединенные органические фазы разбавляли EtOAc до 1,5 л, добавляли насыщенный солевой раствор (250 мл), смесь встряхивали и разделяли фазы. Органическую фазу промывали соевым раствором (2×100 мл), затем органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения темно-коричневого остатка. Остаток суспендировали при мягком нагревании в DCM (150 мл), к полученной коричневой суспензии добавляли гексаны (100 мл), и концентрировали полученную смесь в условиях вакуума для удаления приблизительно 100 мл органического растворителя. Полученную суспензию охлаждали, а затем фильтровали для выделения коричневого порошка, который промывали диэтиловым эфиром и оставляли сушиться на воздухе. Выделенный тем самым коричневый порошок (5,86 г) отстаивали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума до получения черного маслянистого остатка. Черный остаток разбавляли DCM (40 мл) и наносили на предварительно уравновешенный гексанами картридж с 330 г силикагеля. Элюирование: градиент 0% гексаны → 100% EtOAc в течение 5 объемов колонки, выдерживание при 100% EtOAc в течение 5 объемов колонки, затем элюирование градиентом 100% DCM → DCM:MeOH (30:1). Содержащие целевой продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением желтого порошка: 1,14 г. Полученный желтый порошок объединяли с 5,86 г ранее выделенного коричневого порошка с получением целевого метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (7,00 г, 21,8 ммоль, выход 54%). Это вещество использовали далее в полученном виде в следующем эксперименте.

MS ESI m/z 320,80 (M+H) $^+$

207E: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойная кислота.

Раствор метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоата (7,00 г, 21,8 ммоль) и 1 М водного раствора NaOH (32,7 мл, 32,7 ммоль) в MeOH (100 мл) нагревали до 85°C в течение 3,5 ч. Темно-коричневую реакционную смесь концентрировали для удаления метанола, а затем добавляли 100 мл воды. Суспензию фильтровали для удаления коричневого твердого вещества, которое, как было обнаружено, не содержало целевого продукта и отбрасывалось. Коричневый прозрачный фильтрат быстро перемешивали при к.т., а затем подкисляли медленным добавлением концентрированного 12 М водного HCl (приблизительно 2,7 мл) до pH 2-3, измеренного при помощи индикаторной pH-

бумаги. В процессе добавления кислоты появлялся тяжелый осадок. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали холодной деионизированной водой и оставляли сушиться на воздухе в течение ночи, а затем помещали в условия высокого вакуума на несколько часов с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (6,39 г, 20,8 ммоль, выход 95%) в виде коричневого порошка.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,54 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H).

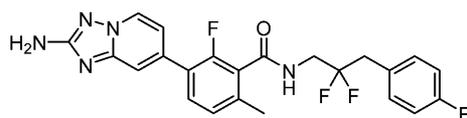
MS ESI m/z 306,80 ($\text{M}+\text{H}^+$)

207: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (15,3 мг, 0,0500 ммоль), гидрохлорид 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (13,5 мг, 0,0600 ммоль) и ВОР (25,4 мг, 0,0580 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,0520 мл, 0,300 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную смесь очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания. Тем самым получали 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-2-фторбензамид (12,4 мг, 0,0260 ммоль, выход 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (м, 2H), 7,39 - 7,34 (м, 2H), 7,19 (ушир. т, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 3,84 - 3,72 (м, 2H). Сигналы двух протонов отсутствуют вследствие подавления сигнала воды.

MS ESI m/z 478,00 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 208: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



208A: 6-фтор-2-метил-3-нитробензойная кислота.

Перемешанный раствор 2-фтор-6-метилбензойной кислоты (2,00 г, 13,0 ммоль) в 18 М серной кислоте (14,0 мл, 262 ммоль) охлаждали до -10°C на бане со льдом в ацетоне. Для мониторинга температуры реакции в смесь помещали термометр. К перемешанной смеси в течение 10 мин по каплям медленно добавляли смесь азотной кислоты (1,08 мл, 15,8 ммоль) и серной кислоты (1,00 мл, 18,0 ммоль). При добавлении контролировали, чтобы температура смеси поддерживалась между -5°C и 0°C. Смесь перемешивали дополнительно в течение 30 мин, а затем выливали поверх льда (100 г). Белое твердое вещество выделяли из полученной суспензии путем фильтрования. Твердое вещество промывали ледяной деионизированной водой и оставляли сушиться на воздухе в течение ночи. Твердое вещество растворяли в EtOAc (50 мл), раствор промывали деионизированной водой (3×20 мл), а затем солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 6-фтор-2-метил-3-нитробензойной кислоты (1,94 г, 9,74 ммоль, выход 75%) в виде белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,08 - 8,03 (м, 1H), 7,19 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,67 (с, 3H).

MS ESI m/z 197,70 ($\text{M}-\text{H}^-$)

208B: 3-бром-2-фтор-6-метил-5-нитробензойная кислота.

К находящемуся при комнатной температуре раствору 6-фтор-2-метил-3-нитробензойной кислоты (1,93 г, 9,69 ммоль) в 18 М серной кислоте (10,0 мл, 188 ммоль) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (2,91 г, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение ночи. Смесь вливали в быстро перемешиваемую ледяную деионизированную воду (100 мл), и перемешивали суспензию при к.т. в течение 30 мин. Суспензию охлаждали на бане со льдом и фильтровали с выделением белого порошка. Твердое вещество растворяли в DMF (5 мл) и наносили на 150 г картридж Isco Redisep Gold C18, который был предварительно уравновешен 100% растворителя А. Вещество очищали методом обращенно-фазовой MPLC (растворитель А=95% H_2O , 5% ацетонитрил, 10 mM ацетат аммония; растворитель В=95% ацетонитрил, 5% H_2O , 10 mM ацетат аммония; 85 мл/мин, градиент 0-40% В в течение 8 объемов колонки, выдерживание при 40% В в течение 5 объемов колонки). В ходе градиента продукт элюировался в виде очень широкой полосы. Прозрачные содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в перемешанной смеси EtOAc (100 мл) и воды (40 мл), и добавляли 1 М водный HCl до достижения pH=1. Полученные две фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над безводным

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3-бром-2-фтор-6-метил-5-нитробензойной кислоты (1,90 г, 6,83 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,44 - 3,21 (м, 1H), 2,41 (с, 3H).

208C: 3-амино-5-бром-6-фтор-2-метилбензойная кислота.

К раствору 3-бром-2-фтор-6-метил-5-нитробензойной кислоты (1,90 г, 6,83 ммоль) в MeOH (70 мл) при к.т. добавляли хлорид аммония (3,66 г, 68,3 ммоль), а затем деионизированную воду (35 мл). Смесь нагревали до 70°C , а затем добавляли железо (2,29 г, 41,0 ммоль). После нагревания в течение 3,5 ч, неочищенную смесь выливали поверх слоя Celite и элюировали метанолом. Путем концентрирования элюента в условиях вакуума получали твердое вещество, которое темнело при отстаивании под воздействием воздуха. Твердое вещество суспендировали в деионизированной воде (100 мл), полученную суспензию фильтровали, и оставляли выделенное твердое вещество сушиться на воздухе в течение ночи с получением 3-амино-5-бром-6-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,61 г, 6,48 ммоль, выход 95%) в виде коричневого порошка. Дополнительной очистки не проводили.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,02 - 6,80 (м, 1H), 5,30 - 5,07 (м, 1H), 1,98 (ушир. с, 3H).

MS ESI m/z 247,80, 249,80 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

208D: 3-бром-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

Перемешанную суспензию 3-амино-5-бром-6-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,50 г, 6,05 ммоль) в AcOH (15 мл) обрабатывали 18 М серной кислотой (0,672 мл, 12,09 ммоль), что обуславливало получение более плотной, но все еще перемешиваемой суспензии. Суспензию при к.т. и при перемешивании очень медленно по каплям обрабатывали концентрированным водным раствором нитрита натрия (0,438 г, 6,35 ммоль) в 3 мл воды в течение 20 мин. Примечание: Скорость добавления составляла приблизительно одну каплю каждые 20 с полные 20 мин. Любая более быстрая скорость добавления грозили риском термического разложения соли диазония. Со временем суспензия становилась более красноватой, но все еще сохраняла форму суспензии. В конце добавления NaNO_2 , смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Суспензию одной порцией добавляли пипеткой в перемешанный раствор гептагидрата сульфата железа (II) (1,68 г, 6,05 ммоль) и фосфорной кислоты (1,65 мл, 24,2 ммоль) в N,N -диметилформамиде (25 мл, 323 ммоль). В процессе добавления в полученной смеси выделялся газ, и получалась коричневый непрозрачный слегка мутноватый раствор. Неочищенную смесь разбавляли водой до объема 200 мл, и экстрагировали полученную смесь DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои обратной экстрагировали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением красного маслянистого вещества. Маслянистое вещество повторно растворяли в EtOAc (175 мл), полученный раствор промывали водой (4×75 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (1,20 г, 5,15 ммоль, выход 85%) в виде красно-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,32 (с, 3H).

MS ESI m/z 230,70, 232,60 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

208E: гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты: В атмосфере азота объединяли N,N -бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (1,00 г, 2,17 ммоль), 3-бром-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (557 мг, 2,39 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (70,8 мг, 0,109 ммоль) в диоксане (10 мл) с получением коричневого раствора. Раствор быстро обрабатывали 2 М водным фосфатом калия (4,34 мл, 8,69 ммоль), и дегазировали реакционную смесь путем барботирования азотом в течение 10 мин при быстром перемешивании. Раствор нагревали до 60°C в течение 8 ч. Смесь подкисляли путем медленного добавления 3 М водной соляной кислоты (5,79 мл, 17,4 ммоль) при перемешивании. Смесь переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (50 мл). К смеси добавляли твердый хлорид аммония с целью насытить водную фазу соевым раствором. Смесь встряхивали, и разделяли фазы. Органическую фазу еще дважды промывали соевым раствором (2×10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а затем концентрировали смесь в условиях вакуума до получения темно-коричневого осадка. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и наносили на предварительно уравновешенный DCM картридж с 120 г силикагеля. Градиентное элюирование: 100% DCM (растворитель А) \rightarrow 60% растворитель В (растворитель В= EtOAc с 1% уксусной кислоты) в течение 12 объемов колонки, выдерживание при 60% В в течение 3 объемов колонки. Достигали разделения целевых N,N -бис-Вос и N -моно-Вос продуктов. Фракции, содержащие N,N -бис-Вос и N -моно-Вос продукты, объединяли в одну колбу и концентрировали в условиях вакуума приблизительно до 80 мл. Остаток переносили в делительную воронку и промывали деионизированной водой (4×40 мл) для удаления уксусной кислоты, затем органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением коричневого стекловидного твердого вещества. Твердое вещество растворяли в безводном 1,4-диоксане (10 мл), и обрабатывали раствор 4 М хлороводородом в диоксане (10,9 мл, 43,4 ммоль) в течение 48 ч. Неочищенную смесь затем концентрировали под струей азота с получением гидрохлорида 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-

метилбензойной кислоты (0,684 г, количественный выход, чистота максимум 90%) в виде не совсем белого порошка.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 - 7,21 (м, 2H), 2,41 (с, 3H).

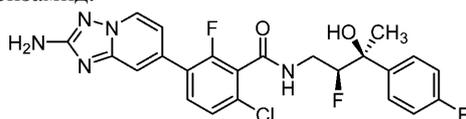
MS ESI m/z 286,85 (M+H) $^+$

208: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (17,9 мг, 0,0500 ммоль) с гидрохлоридом 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (13,5 мг, 0,0600 ммоль) и ВОР (25,4 мг, 0,0580 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,0520 мл, 0,300 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Тем самым получали 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид (14,3 мг, 0,0312 ммоль, выход 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,37 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,26 - 7,16 (м, 3H), 7,05 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,28 - 5,89 (м, 2H), 3,84 - 3,73 (м, 2H), 2,33 (с, 3H). Сигналы двух протонов отсутствовали, по-видимому заслоненные широким пиком воды.

MS ESI m/z 458,10 (M+H) $^+$

Пример 209: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)бензамид.



209А: этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоат.

Смесь этил-2-бром-2-фторацетата (20,8 мл, 176 ммоль), 1-(4-фторфенил)этан-1-она (7,09 мл, 58,6 ммоль), железа (9,82 г, 176 ммоль) и йода (2,98 г, 11,7 ммоль) в THF (117 мл) нагревали при 60°C в течение 12 ч. Добавляли воду, и экстрагировали водный слой этилацетатом (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% этилацетатом в гексанах, с получением этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоата (9,5 г, 39 ммоль, выход 66%) в виде желтого маслянистого вещества. Полученное вещество представляло собой смесь 4 изомеров.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,56 - 7,44 (м, 4H), 7,14 - 6,98 (м, 4H), 5,08 - 4,73 (м, 2H), 4,24 - 3,97 (м, 4H), 3,54 (с, 1H), 3,28 (с, 1H), 1,74 - 1,64 (м, 6H), 1,23 - 1,04 (м, 6H).

209В: рацемическая смесь (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и рацемическая смесь (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида: Смесь этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутианоата (4,00 г, 16,4 ммоль) и 7 М раствора аммиака в метаноле (11,7 мл, 82,0 ммоль) и MeOH (32,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC на колонке Sunfire C18 (частицы 10 мкм, 50×300 мм), элюирование: 0-100% В (растворитель А: 95% вода/5% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония, растворитель В: 5% вода/95% ацетонитрил/10 mM ацетат аммония) в течение 30 мин с получением двух отдельных веществ. В качестве первого пика, элюируемого при обращенно-фазовой очистке, получали рацемическую смесь (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (0,920 г, 4,28 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества после концентрирования в условиях вакуума. Стереохимию данного вещества подтверждали методом рентгенокристаллографии.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,55 (дд, $J=7,7$, 5,4 Гц, 2H), 7,13 - 6,95 (м, 2H), 5,15 - 5,14 (м, 1H), 4,83 (1H, д, $J=50$ Гц), 1,68 (д, $J=1,7$ Гц, 3H).

MS ESI m/z 213,85 (M-H) $^-$

В качестве первого пика, элюируемого при обращенно-фазовой очистке, получали рацемическую смесь (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (0,520 г, 2,42 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. Стереохимию данного вещества подтверждали методом рентгенокристаллографии.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,47 (ушир. дд, $J=7,3$, 5,3 Гц, 2H), 7,04 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,22 - 6,02 (м, 1H), 5,52 - 5,27 (м, 1H), 4,95 (1H, д, $J=50$ Гц), 4,90 (1H, с), 1,71 (д, $J=2,0$ Гц, 3H).

MS ESI m/z 213,85 (M-H)⁻

209C: хиральное разделение (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида: Рацемическую смесь (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (всего 520 мг, 2,42 ммоль) расщепляли на отдельные энантиомеры методом хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: Waters MGM Prep 150 SFC; колонка: Chiral IA, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 88% CO₂, 12% MeOH; скорость потока: 85 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 1,2 мл, 520 мг растворяли в 13 мл MeOH-ACN. В качестве первого пика, элюируемого в данных условиях, получали (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид (190 мг, 0,883 ммоль, выход 37%). Абсолютную стереохимию данного вещества подтверждали методом рентгенокристаллографии.

В качестве второго пика, элюируемого при разделении методом SFC, получали (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид (198 мг, 0,920 ммоль, выход 38%).

209D: (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

В атмосфере азота в колбе, оснащенной обратным холодильником и магнитным перемешивающим элементом, раствор (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (177 мг, 0,822 ммоль) в THF (4,1 мл) обрабатывали 2,0 М раствором комплекса боран-диметилсульфид в THF (1,65 мл, 3,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. В процессе нагревания реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется покапельное добавление) через верх обратного холодильника, что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Энергичное выделение газа прекращалось приблизительно после добавления 0,3 мл. Всего добавляли 2 мл MeOH. Смесь дополнительно нагревали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова концентрировали смесь в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз, и концентрировали остаток в условиях вакуума с получением неочищенного (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (246 мг, выход >100%), который использовали без дополнительной очистки непосредственно на следующей стадии. Предполагали количественный выход с чистотой неочищенного вещества приблизительно 67 мас.%

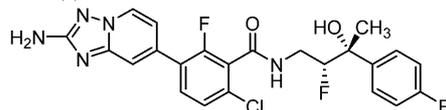
MS ESI m/z 201,85 (M+H)⁺

209: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (21 мг, 0,068 ммоль), (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (29 мг, 0,096 ммоль) и BOP (33 мг, 0,075 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,060 мл, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% B, 11-51% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)бензамида (23,7 мг, 0,0483 ммоль, выход 71%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,68 - 4,51 (м, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,00 - 2,90 (м, 1H), 1,56 (с, 3H).

MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

Пример 210: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)бензамид.



210A: (2R,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

В атмосфере азота в колбе, оснащенной обратным холодильником и магнитным перемешивающим элементом, раствор (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (195 мг, 0,906 ммоль) в THF (4,5 мл) обрабатывали 2,0 М раствором комплекса боран-диметилсульфид в THF (1,81 мл, 3,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. В процессе нагревания реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется покапельное добавление) через верх обратного холодильника, что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Энергичное выделение газа прекращалось приблизительно после добавления 0,3 мл. Всего добавляли 2 мл MeOH. Смесь дополнительно нагревали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова концентрировали смесь

в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз, и концентрировали остаток в условиях вакуума с получением неочищенного (2R,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (271 мг, выход >100%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки непосредственно на следующей стадии. Предполагали количественный выход с чистой неочищенного вещества приблизительно 67 мас.%

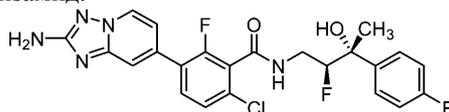
MS ESI m/z 201,90 (M+H)⁺

210: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (21 мг, 0,068 ммоль), (2R,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (29 мг, 0,096 ммоль) и BOP (33 мг, 0,075 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,060 мл, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)бензамида (25,4 мг, 0,0518 ммоль, выход 76%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,3 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 6,14 -6,05 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,70 - 4,48 (м, 1H), 3,78 - 3,64 (м, 1H), 3,04 - 2,83 (м, 1H), 1,56 (с, 3H).

MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

Пример 211: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)бензамид.



211A: хиральное разделение (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида.

Рацемическую смесь (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида и (2S,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (всего 922 мг, 4,28 ммоль) расщепляли на отдельные энантиомеры методом хиральной SFC в следующих условиях: аппарат: PIC Prep SFC; колонка: Chiral IA, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 85% CO₂, 15% MeOH; скорость потока: 45 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 0,6 мл, 922 мг растворяли в 10 мл MeOH. В качестве первого пика, элюируемого в данных условиях, получали (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (250 мг, 1,16 ммоль, выход 27%). Абсолютную стереохимию данного вещества подтверждали методом рентгенокристаллографии.

В качестве второго пика, элюируемого при разделении методом SFC, получали (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (245 мг, 1,14 ммоль, выход 27%).

211B: (2R,3S)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

В атмосфере азота в колбе, оснащенной обратным холодильником и магнитным перемешивающим элементом, раствор (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамида (319 мг, 1,48 ммоль) в THF (7,4 мл) обрабатывали 2,0 M раствором комплекса боран-диметилсульфид в THF (2,97 мл, 5,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4,5 ч. В процессе нагревания реакционную смесь гасили медленным покапельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется покапельное добавление) через верх обратного холодильника, что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Всего добавляли 15 мл MeOH. Смесь дополнительно нагревали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова концентрировали смесь в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз, и концентрировали остаток в условиях вакуума с получением неочищенного (2R,3S)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (348 мг, выход >100%), который использовали без дополнительной очистки непосредственно на следующей стадии. Предполагали количественный выход с чистой неочищенного вещества приблизительно 85 мас.%

MS ESI m/z 201,95 (M+H)⁺

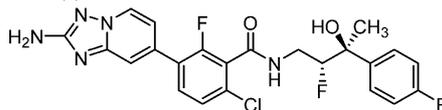
211: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (21 мг, 0,068 ммоль), (2R,3S)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (23 мг, 0,096 ммоль) и BOP (33 мг, 0,075 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,060 мл, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM

ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (34,5 мг, 0,0680 ммоль, количественный выход).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,62 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 - 7,45 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,75 - 5,57 (м, 1H), 4,72 - 4,56 (м, 1H), 1,55 (с, 3H). Сигналы двух протонов отсутствовали по причине большого пика воды.

MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

Пример 212: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.



212A: (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

В атмосфере азота в колбе, оснащенной обратным холодильником и магнитным перемешивающим элементом, раствор (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (403 мг, 1,87 ммоль) в THF (9,4 мл) обрабатывали 2,0 М раствором комплекса боран-диметилсульфид в THF (3,75 мл, 7,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4,5 ч. В процессе нагревания реакционную смесь гасили медленным капельным добавлением метанола (ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ: требуется капельное добавление) через верх обратного холодильника, что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси до точки кипения или близкой температуры. Всего добавляли 15 мл MeOH. Смесь дополнительно нагревали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Дополнительно добавляли метанол (50 мл), и снова концентрировали смесь в условиях вакуума. Азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз, и концентрировали остаток в условиях вакуума с получением неочищенного (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)-бутан-2-ола (367 мг, 1,82 ммоль, выход 97%) в виде густого светло-коричневого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки непосредственно на следующей стадии.

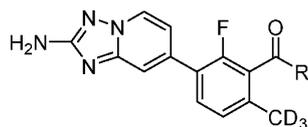
MS ESI m/z 201,85 (M+H)⁺

212: во флаконе емкостью 1 жидк. унция объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (21 мг, 0,068 ммоль), (2S,3R)-4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (19,3 мг, 0,0960 ммоль) и BOP (33 мг, 0,075 ммоль) в DMF (1 мл), а затем добавляли DIPEA (0,060 мл, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (30,1 мг, 0,0614 ммоль, выход 90%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,7, 5,4 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 - 6,06 (м, 2H), 5,72 - 5,61 (м, 1H), 4,71 - 4,57 (м, 1H), 1,55 (с, 3H). Сигналы двух протонов отсутствовали по причине большого пика воды.

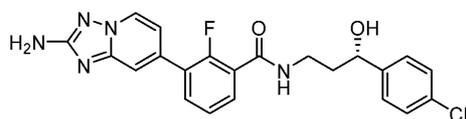
MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

Соединения, представленные в табл. 14, получали способами, сходными с описанными для получения Примеров 209, 210, 211 и 212, соответственно. В каждом случае, на финальной стадии 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензойную кислоту использовали вместо 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты.



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
213	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-6-(метил-d ₃)бензамид		473,0	8,71 (т, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 8,60 (дд, <i>J</i> =7,0, 3,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,45 (м, 4H), 7,25 - 7,12 (м, 3H), 7,02 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,04 (ушир. д, <i>J</i> =3,6 Гц, 2H), 5,72 (с, 1H), 4,73 - 4,50 (м, 1H), 3,75 - 3,56 (м, 1H), 3,06 - 2,93 (м, 1H), 1,57 (ушир. с, 3H)
214	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-6-(метил-d ₃)бензамид		473,1	8,71 (т, <i>J</i> =5,7 Гц, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,50 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,25 - 7,12 (м, 3H), 7,02 (ушир. д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,09 - 5,99 (м, 2H), 5,73 - 5,70 (м, 1H), 4,72 - 4,50 (м, 1H), 3,75 - 3,58 (м, 1H), 3,05 - 2,94 (м, 1H), 1,56 (с, 3H)
215	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-6-(метил-d ₃)бензамид		473,0	8,67 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 7,56 (т, <i>J</i> =7,1 Гц, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,22 - 7,16 (м, 3H), 7,03 - 6,98 (м, 1H), 6,12 - 6,00 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 4,75 - 4,58 (м, 1H), 1,55 (с, 3H). Сигнал двух протонов отсутствовали по причине пика воды.
216	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-6-(метил-d ₃)бензамид		473,0	8,67 (ушир. т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 7,56 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 3H), 7,04 - 6,99 (м, 1H), 6,12 - 6,00 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 4,75 - 4,58 (м, 1H), 1,55 (с, 3H). Сигнал двух протонов отсутствовали по причине пика воды.

Пример 217: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.



217А: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фторбензойная кислота.

К раствору (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоты (496 мг, 2,79 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3-бром-2-фторбензойную кислоту (565 мг, 2,58 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (84,0 мг, 0,129 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М K₃PO₄ (водн.) (3,87 мл, 7,74 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 5 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли 50 мл 1,5 М водного фосфата калия и промывали EtOAc (1×10 мл). Водный слой подкисляли добавлением 6 н водного HCl, после чего в растворе продукт выпадал в осадок. Продукт собирали путем фильтрования и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фторбензойной кислоты (497 мг, 1,83 ммоль, выход 71%) в виде рыжеватого твердого вещества.

217: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фторбензойной кислоты (22 мг, 0,081 ммоль), ВОР (53,6 мг, 0,121 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,80 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,071 мл, 0,404 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение ночи. Смесь

разбавляли до 2 мл метанолом, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (22,1 мг, 0,050 ммоль, выход 62%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 - 8,39 (м, 1H), 7,74 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 7,62 (ушир. т, J=6,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 5H), 7,08 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,22 - 6,03 (м, 1H), 4,67 (ушир. с, 1H), 3,48 - 3,39 (м, 1H), 3,41 - 3,24 (м, 1H), 1,84 (кв, J=6,8 Гц, 2H) [протоны NH₂ не наблюдали].

MS ESI m/z 297,3 (M+H)⁺

Пример 218: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензаמיד.

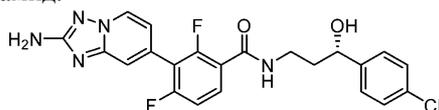


Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фторбензойной кислоты (20 мг, 0,073 ммоль), ВОР (48,7 мг, 0,110 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (20,4 мг, 0,0920 ммоль) и основания Хунига (0,077 мл, 0,44 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 44°C в течение ночи. Анализ методом LCMS указывал на завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл метанолом, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-46% В в течение 28 минут, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (17,0 мг, 0,039 ммоль, выход 53%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (ушир. с, 1H), 7,73 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 5H), 7,08 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,46 (ушир. д, J=4,5 Гц, 1H), 4,72 - 4,62 (м, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 1H), 3,41 - 3,21 (м, 1H), 1,84 (кв, J=6,8 Гц, 2H).

MS ESI m/z 440,03 (M+H)⁺

Пример 219: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифторбензаמיד.



219А: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоат: К раствору (2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бороновой кислоты (247 мг, 1,39 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли метил-3-хлор-2,4-дифторбензоат (265 мг, 1,28 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (42 мг, 0,064 ммоль), и дегазировали смесь путем барботирования смеси азотом в течение 5 мин. Быстро добавляли 2 М K₃PO₄ (водн.) (1,92 мл, 3,85 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 5 мин. Анализ методом LCMS указывал на завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали нанесением на Celite, затем очищали на колонке с 24 г силикагеля, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, а затем 0-10% MeOH в DCM, с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоата (390 мг, 1,15 ммоль, выход 90%).

MS ESI m/z 305,1 (M+H)⁺

219В: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоат лития.

К раствору метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоата (390 мг, 1,28 ммоль) в THF (10 мл) и несколькими каплями метанола добавляли раствор моногидрат гидроксида лития (64,5 мг, 1,54 ммоль) в 0,5 мл воды. Смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до получения твердого вещества. Неочищенное вещество использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 291,0 (M+H)⁺

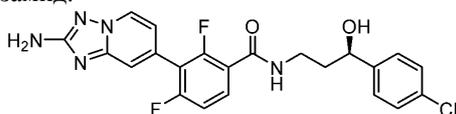
219: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоата лития (22 мг,

0,076 ммоль), ВОР (50,3 мг, 0,114 ммоль), (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)-пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,066 мл, 0,38 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение ночи. Анализ методом LCMS указывал на завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл метанолом, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифторбензамида (10,1 мг, 0,022 ммоль, выход 29%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (ушир. с, 1H), 7,82 - 7,62 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 4H), 6,98 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,67 (ушир. с, 1H), 3,33 (ушир. с, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,84 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H).

MS ESI m/z 458,3 (M+H)⁺

Пример 220: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифторбензамид.

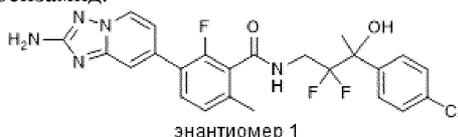


Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифторбензоата лития (22 мг, 0,076 ммоль), ВОР (50,3 мг, 0,114 ммоль), (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (7,8 мг, 0,042 ммоль) и основания Хунига (0,066 мл, 0,38 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при 44°C в течение ночи. Анализ методом LCMS указывал на завершение реакции. Смесь разбавляли до 2 мл метанолом, а затем фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% В, 12-52% В в течение 23 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифторбензамида (9,3 мг, 0,020 ммоль, выход 27%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,40 (ушир. с, 1H), 7,80 - 7,62 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 4H), 6,98 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,13 (с, 2H), 4,66 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 3,43 - 2,85 (м, 2H), 1,89 (с, 2H), 1,83 (ушир. д, J=6,7 Гц, 2H).

MS ESI m/z 458,01 (M+H)⁺

Пример 221: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



энантиомер 1

221 А: этил-2,2-дифтор-3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропианоат.

221А. Способ 1: смесь железа (1,08 г, 19,4 ммоль), 1-(4-хлорфенил)этан-1-ола (0,839 мл, 6,47 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетата (2,49 мл, 19,4 ммоль) и йода (0,328 г, 1,29 ммоль) в THF (13 мл) продували азотом в течение 5 мин и энергично перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Дополнительно добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,829 мл, 6,47 ммоль) и железо (0,361 г, 6,47 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин и энергично перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на картридже с силикагелем, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропианоата (1,15 г, 4,13 ммоль, выход 64%) в виде маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).

221А. Способ 2: к перемешиваемой смеси 1-(4-хлорфенил)этан-1-ола (1,50 г, 9,70 ммоль) и порошка индия (1,67 г, 14,6 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2,95 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь энергично перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 н водного HCl (10 мл). Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), и отфильтровывали твер-

дое вещество. Слои фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные EtOAc-слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на картридже с силикагелем, элюируя 0-30% EtOAc в гексане. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, концентрировали в условиях пониженного давления с получением этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (2,25 г, 8,07 ммоль, выход 83%) в виде маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 - 7,33 (м, 2H), 4,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,73 (т, J=1,5 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).

221B: 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамид. К раствору этил-3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (4,84 г, 17,4 ммоль) в MeOH (80 мл) при 0°C добавляли аммиак (7 М в MeOH) (9,92 мл, 69,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением неочищенного 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамида (4,4 г, 17,7 ммоль, выход 96%) в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 1,65 (с, 3H).

MS ESI m/z 247,9 (M-H)⁻

221C: 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-ол. К раствору 3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноамида (1,03 г, 4,13 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли LАH (2 М в THF) (3,09 мл, 6,19 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -78°C. Дополнительно добавляли LАH (2 М в THF) (1,03 мл, 2,06 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром (20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли воду (0,3 мл), а затем 15% водный NaOH (0,3 мл) и воду (0,9 мл). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный MgSO₄, взвесью перемешивали в течение 15 мин, а затем фильтровали для удаления солей. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-ола (832 мг, 3,53 ммоль, выход 86%) в виде вязкого маслянистого вещества, которое использовали в полученном виде в последующих стадиях без очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,42 - 7,37 (м, 2H), 1,64 (с, 3H).

MS ESI m/z 236,0 (M+H)⁺

221D: N,N-бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота и N-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота: смесь N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (254 мг, 0,552 ммоль), 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (117 мг, 0,502 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (16,4 мг, 0,0250 ммоль) и K₃PO₄ (2 М водн.) (0,753 мл, 1,51 ммоль) в диоксане (3 мл) продували N₂ и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с Et₂O (20 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрования, растворяли в H₂O (20 мл) и подкисляли до pH ~ 2 добавлением 1 н водного HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали H₂O (2×10 мл) и сушили в условиях вакуума с получением неочищенной смеси N,N-бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты и N-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (218 мг, 0,448 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 487,1 (M+H)⁺ и 386,9 (M+H)⁺

221E: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойная кислота.

К смеси N,N-бис-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты и N-Вос-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (218 мг, 0,448 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,04 мл, 13,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного дитрифторацетата 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (213 мг, 0,414 ммоль, выход 92%) в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 287,2 (M+H)⁺

221F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноил)-2-фтор-6-метилбензамид.

Раствор неочищенного дитрифторацетата 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (51,4 мг, 0,100 ммоль), 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-ола (23,6 мг, 0,100 ммоль), BOP (66,3 мг, 0,150 ммоль) и DIPEA (0,175 мл, 0,999 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Дополнительно добавляли 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-ол (23,6 мг, 0,100 ммоль). Реакцию продолжали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтрова-

ли, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 22% В, 22-62% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида (17,2 мг, 0,034 ммоль, выход 34%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (м, 3H), 7,47 - 7,42 (м, 3H), 7,20 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,04 - 3,84 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

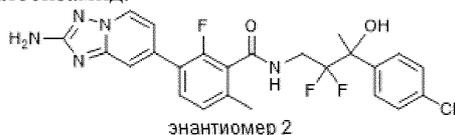
MS ESI m/z 504,2 (M+H)⁺

221: энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида: Рацемический 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида разделяли на два отдельных стереоизомера методом хиральной SFC в следующих условиях: колонка: Chiral IC 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/ 25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1 мл, 17 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида (4,9 мг, 0,010 ммоль, выход 9%) в виде элюируемого первым изомера при разделении методом хиральной SFC. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (м, 3H), 7,46 - 7,40 (м, 3H), 7,19 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,00 - 3,84 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,61 (с, 3H).

MS ESI m/z 504,1 (M+H)⁺

Пример 222: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамид.

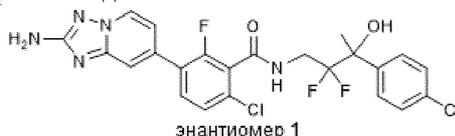


Энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамида (4,9 мг, 0,010 ммоль, выход 9%) получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 221. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 8,57 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 3H), 7,47 - 7,41 (м, 3H), 7,19 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,00 - 3,84 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

MS ESI m/z 504,2 (M+H)⁺

Пример 223: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид.

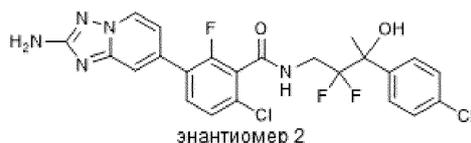


Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 221, заменяя 3-бром-2-фтор-6-метилбензойную на стадии 221D3-бром-6-хлор-2-фторбензойной кислотой, с получением энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фторбензамида (5,4 мг, 0,010 ммоль, выход 10%) в виде элюируемого первым изомера при разделении методом хиральной SFC. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (ушир. т, J=6,2 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,70 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,47 - 7,42 (м, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,99 - 3,86 (м, 1H), 1,62 (с, 3H).

MS ESI m/z 524,2 (M+H)⁺

Пример 224: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид.

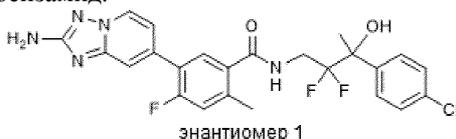


Указанное в заголовке соединение получают способом, сходным с описанным для примера 222, с получением энантиомера 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-2-фторбензамид (5,3 мг, 0,010 ммоль, выход 10%) в виде элюируемого вторым изомера при разделении методом хиральной SFC. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,47 - 7,42 (м, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 3,99 - 3,86 (м, 1H), 1,62 (с, 3H).

MS ESI m/z 524,1 (M+H)⁺

Пример 225: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид.



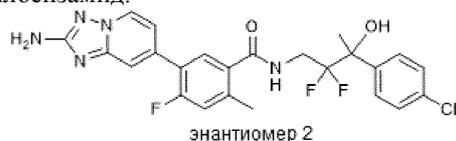
225А: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для Примера 1, заменяя гидрохлорид (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола на финальной стадии 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-олом, с получением 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид (59 мг, 0,117 ммоль, выход 47%).

225: рацемический 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид разделяли методом хиральной SFC в следующих условиях: колонка: Chiral IC 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 70% CO₂/ 30% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1 мл, 59 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид (19,6 мг, 0,039 ммоль, выход 16%) в виде элюируемого первым изомера при разделении методом хиральной SFC. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 7,58 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, J=11,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,98 - 3,83 (м, 1H), 3,58 - 3,43 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

MS ESI m/z 504,0 (M+H)⁺

Пример 226: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид.

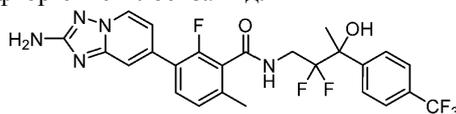


Энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксибутил)-4-фтор-2-метилбензамид (21,7 мг, 0,043 ммоль, выход 17%) получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 225. Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,54 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 7,58 (ушир. д, J=8,9 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (д, J=11,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,98 - 3,83 (м, 1H), 3,59 - 3,44 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,62 (с, 3H).

MS ESI m/z 504,0 (M+H)⁺

Пример 227: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамид.



227А: этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутаноат.

К суспензии 1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-она (5,5 г, 29,2 ммоль) и порошка индия (5,03 г, 43,8 ммоль) в THF (60 мл) шприцем по каплям добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (5,62 мл,

43,8 ммоль). Суспензию энергично перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь меняла цвет в ряду оранжевый-красный-коричневый-серый в течение 5-10 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем гасили добавлением 30 мл 1 н HCl и разбавляли EtOAc (100 мл). Разделенный водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии, элюируя смесью EtOAc/гексан. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, концентрировали в условиях вакуума с получением этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутаноата (5,39 г, выход 55%) в виде вязкого маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 - 7,61 (м, 4H), 4,19 (кв.д, J=7,2, 1,0 Гц, 2H), 1,79 - 1,75 (м, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H).

227B: 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутанамид.

К раствору этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутаноата (5,84 г, 18,70 ммоль) в MeOH (80 мл) при 0°C добавляли аммиак (7 М в MeOH) (10,69 мл, 74,8 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, а затем сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением неочищенного 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)-бутаноамида (5,23 г, выход 96%) в виде твердого вещества, которое использовали в полученном виде на следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (ушир. с, 1H), 7,75 - 7,71 (м, 4H), 7,70 (ушир. с, 1H), 6,36 (с, 1H), 1,69 (с, 3H).

MS ESI m/z 281,8 (M+H)⁺

227C: 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ол.

В круглодонную колбу емкостью 500 мл, заполненную азотом, добавляли раствор 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутаноамида (5,2 г, 18,36 ммоль) в THF (100 мл). Смесь охлаждали до -78°C, и по каплям добавляли LАH (2 М в THF) (18,36 мл, 36,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем при к.т. в течение ночи. Методом LC/MS обнаруживали неполное протекание реакции, но реакция достигала максимума. Реакционную смесь разбавляли эфиром (100 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли воду (1,4 мл), затем 15% водный гидроксид натрия (1,4 мл), воду (3×4 мл), а затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный сульфат магния, смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии на колонке ISCO с 24 г силикагеля, элюируя 20-100% EtOAc в гексане в течение 10°C V с ELSD. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ола (1,06 г, 3,94 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,66 - 7,62 (м, 2H), 3,12 - 3,02 (м, 1H), 2,98 - 2,86 (м, 1H), 1,70 - 1,68 (м, 3H).

227D: 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамид.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли раствор 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (400 мг, 1,716 ммоль) и 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ола (462 мг, 1,716 ммоль) в DCM (15 мл). К смеси добавляли BOP (911 мг, 2,060 ммоль) и DIPEA (1,499 мл, 8,58 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), промывали H₂O (30 мл), а затем соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на колонке ISCO с 40 г силикагеля, элюируя 0-50% EtOAc в гексане в течение 15 CV. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, собирали и концентрировали в условиях вакуума и дополнительно сушили в условиях высокого вакуума с получением 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамида (772 мг, 1,59 ммоль, выход 93%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (с, 2H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,2, 7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,00 (ушир. с, 1H), 4,11 - 4,00 (м, 1H), 3,65 - 3,53 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,79 (с, 3H).

227E: 6-метил-N-(2,2-дифтор-3-(4-(трифторметил)фенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-3-(2-(бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензамид: В герметизируемый толстостенный сосуд емкостью 15 мл добавляли смесь N,N-Bis-Вос-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (120 мг, 0,261 ммоль), 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамида (126 мг, 0,261 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,77 мг, 0,016 ммоль) и K₃PO₄ (2 М водн) (0,391 мл, 0,782 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл). Смесь охлаждали на бане с сухим льдом в ацетоне и перемешивали. Смесь трижды подвергали циклу вакуумирования/продувки N₂. Сосуд герметизировали, и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали H₂O (2×30 мл), а затем соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии с использованием системы Biotage (колонка ISCO с 12 г силикаге-

ля; 30-70% (12 CV), EtOAc/гексан). Фракции, содержащие ожидаемый продукт, собирали и концентрировали в условиях вакуума с получением 6-метил-N-(2,2-дифтор-3-(4-трифторметилфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-3-(2-(бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензамида (174 мг, 0,236 ммоль, выход 90%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (ушир. д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,11 (ушир. т, J=6,4 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (м, 1H), 3,67 - 3,56 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,49 (с, 18H).

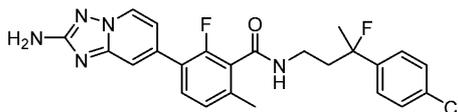
227: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамид.

К раствору 6-метил-N-(2,2-дифтор-3-(4-трифторметилфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-3-(2-(бис-Вос-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)бензамида (170 мг, 0,230 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане) (0,576 мл, 2,304 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Продукт выпадал в осадок, реакционную смесь становилась суспензией. Методом LC/MS обнаруживали незавершенность реакции, поэтому реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Методом LC/MS обнаруживали завершение реакции. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток растворяли в DMF и фильтровали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием колонки XBridge C18, элюируя смесью ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 63-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-2-фтор-6-метилбензамида (58,3 мг, 0,107 ммоль, выход 47%) в виде твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,78 (м, 2H), 7,77 - 7,74 (м, 2H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 - 7,04 (м, 1H), 4,02 - 3,91 (м, 1H), 3,58 - 3,45 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,67 (с, 3H).

MS ESI m/z 538,2 (M+H)⁺

Пример 228: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-фторбутил)-2-фтор-6-метилбензамид.

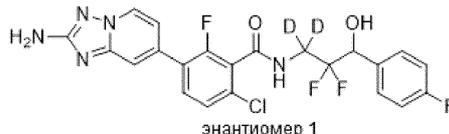


В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент и 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-метилбензамид (21 мг, 0,045 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем вводили DCM (1,0 мл). При 0°C к смеси двумя порциями медленно добавляли раствор Deохо-Fluог (0,017 мл, 0,090 ммоль) в DCM (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при к.т. в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 24% B, 24-64% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-фторбутил)-2-фтор-6-метилбензамида (4,3 мг, 0,009 ммоль, выход 13%).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 - 8,57 (м, 1H), 7,61 - 7,39 (м, 7H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 7,04 - 6,98 (м, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,11 - 3,02 (м, 1H), 2,73 (т, J=7,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,25 - 2,14 (м, 2H), 1,74 - 1,61 (м, 3H).

MS ESI m/z 470,0 (M+H)⁺

Пример 229: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил-1,1-d₂)-2-фторбензамид.



энантиомер 1

229A: 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-3,3-d₂-1-ол.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (0,438 г, 2,00 ммоль) и THF (10 мл), а затем при -78°C одной порцией добавляли алюмодейтерид лития с изотопной чистотой 98% (0,252 г, 6,00 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли эфиром и охлаждали до 0°C, а затем медленно последовательно добавляли H₂O (0,5 мл), 15% водный гидроксид натрия (0,5 мл) и H₂O (1,5 мл). Получен-

ную смесь нагревали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный сульфат магния, и перемешивали смесь дополнительно в течение 15 мин. Неочищенную смесь фильтровали для удаления солей с получением неочищенного 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-3,3- d_2 -1-ола (0,346 г, 1,670 ммоль, выход 83%), который использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 208,05 (M+H)⁺

229: в реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, ВОР (0,097 г, 0,22 ммоль), 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (0,080 г, 0,26 ммоль) и 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-3,3- d_2 -1-ол (0,041 г, 0,20 ммоль), а затем добавляли DMF (2,0 мл) и DIPEA (0,140 мл, 0,800 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% В, 13-53% В в течение 26 минут, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенное тем самым рацемическое вещество в дальнейшем очищали путем разделения методом SFC с получением разделенных энантиомеров. Приблизительно 32,8 мг образца расщепляли на два пика, собранных в MeOH + 0,1% DEA. Аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1500 мкл, 32,8 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил-1,1- d_2)-2-фторбензамида (7,4 мг, 0,015 ммоль, выход 7%) в виде изомера, элюируемого первым с колонки для препаративной SFC. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,38 (м, 4H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,95 - 4,79 (м, 1H).

MS ESI m/z 496,0 (M+H)⁺

Пример 230: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил-1,1- d_2)-2-фторбензамид.

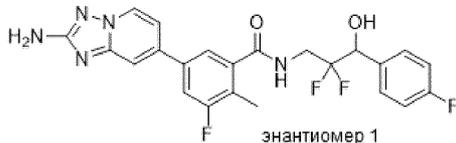


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил-1,1- d_2)-2-фторбензамида (7,3 мг, 0,015 ммоль, выход 7%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для примера 229.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,56 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,62 (м, 1H), 7,51 - 7,38 (м, 4H), 7,16 (ушир. т, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (ушир. д, J=6,2 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,96 - 4,78 (м, 1H).

MS ESI m/z 496,0 (M+H)⁺

Пример 231: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамид.



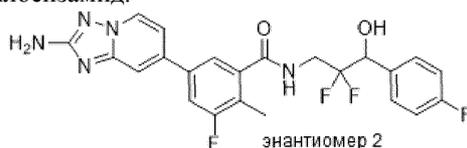
В реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, ВОР (0,097 г, 0,22 ммоль), 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-3-фтор-2-метил-бензойную кислоту (0,115 г, 0,400 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (0,041 г, 0,20 ммоль), а затем добавляли DMF (2,0 мл) и DIPEA (0,140 мл, 0,800 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода +10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-56% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенное тем самым рацемическое вещество в дальнейшем очищали путем разделения методом хиральной SFC с получением разделенных энантиомеров. Приблизительно 24,3 мг образца расщепляли на два пика, собранные в MeOH + 0,1% DEA. Аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ,

30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 500 мкл, 24,3 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамида (5,9 мг, 0,012 ммоль, выход 6%) в виде изомера, элюируемого первым с колонки для препаративной SFC. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 - 8,70 (м, 1H), 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,64 (м, 2H), 7,54 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,46 (ушир. дд, J=8,2, 5,8 Гц, 2H), 7,21 (дд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,96 - 4,84 (м, 1H), 3,95 - 3,70 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

MS ESI m/z 474,1 (M+H)⁺

Пример 232: 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамид.



Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 5-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-3-фтор-2-метилбензамида (6,0 мг, 0,012 ммоль, выход 6%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для Примера 231.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,64 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (ушир. дд, J=8,2, 5,8 Гц, 2H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,16 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 6,40 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,97 - 4,82 (м, 1H), 3,95 - 3,71 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

MS ESI m/z 474,0 (M+H)⁺

Пример 233: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



233A: этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропаноат: В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноат (200 мг, 0,806 ммоль) и оксид серебра (280 мг, 1,21 ммоль), а затем добавляли метилйодид (76 мкл, 1,2 ммоль) и DMF (1,6 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и разбавляли EtOAc, промывали H₂O и солевым раствором. Неочищенное вещество сушили над Celite и фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением неочищенного этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропаноата, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (предполагали выход 100%).

MS ESI m/z 233,1 (M-Et)⁻

233B: 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропанамид: В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропаноат (0,210 г, 0,800 ммоль) и MeOH (4,0 мл), а затем добавляли 7 н раствор аммиака в метаноле (0,457 мл, 3,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Неочищенную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропанамид (0,187 г, 0,800 ммоль, количественный выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

233C: 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропан-1-амин: В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, неочищенный 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропанамид (0,187 г, 0,800 ммоль) и THF (4,00 мл), а затем медленно добавляли 2 М алюмогидрид лития в THF (0,800 мл, 1,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли эфиром и охлаждали до 0°C, а затем последовательно медленно добавляли H₂O (0,05 мл), 15% водный гидроксид натрия (0,05 мл) и H₂O (0,15 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный сульфат магния, и перемешивали смесь дополнительно в течение 15 мин. Неочищенную смесь фильтровали для удаления солей с получением 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропан-1-амина (0,150 г, 0,684 ммоль, выход 86%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 220,27 (M+H)⁺

233: в реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (32,3 мг, 0,100 ммоль), 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропан-1-амин (32,9 мг, 0,150 ммоль) и WOP (61,9 мг, 0,140 ммоль), а за-

тем добавляли DMF (1,0 мл) и DIPEA (105 мкл, 0,600 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 20% В, 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенное тем самым рацемическое вещество в дальнейшем очищали путем разделения методом хиральной SFC с получением разделенных энантиомеров. Условия препаративной хроматографии: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OJ, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 2000 мкл, 15,3 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым выделяли энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (5,0 мг, 0,010 ммоль, выход 10%) в виде изомера, элюируемого первым с колонки для хиральной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 3H), 7,27 - 7,16 (м, 3H), 6,99 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,62 (ушир. дд, J=16,8, 5,4 Гц, 1H), 3,99 - 3,72 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

Пример 234: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

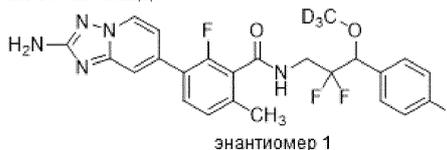


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (5,1 мг, 0,011 ммоль, выход 10%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для Примера 233.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (м, 3H), 7,28 - 7,14 (м, 3H), 6,99 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,63 (ушир. дд, J=17,2, 5,7 Гц, 1H), 3,99 - 3,72 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

MS ESI m/z 488,3 (M+H)⁺

Пример 235: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

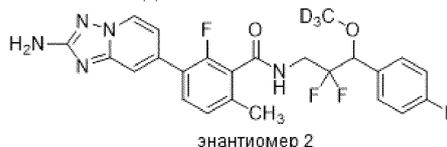


Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для Примера 233, заменяя MeI на первой стадии на CD₃I Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пропил)-2-фтор-6-метилбензамида (5,5 мг, 0,011 ммоль, выход 11%) в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC, проводимой на финальной стадии.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 - 7,35 (м, 3H), 7,28 - 7,14 (м, 3H), 6,99 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,63 (ушир. дд, J=17,1, 5,8 Гц, 1H), 3,99 - 3,73 (м, 2H), 2,27 (с, 3H).

MS ESI m/z 491,4 (M+H)⁺

Пример 236: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

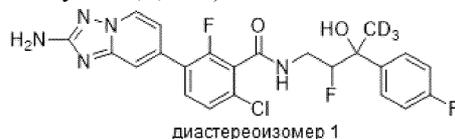


Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для Примера 233, заменяя MeI на первой стадии на CD₃I Тем самым получали энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-(метокси-d₃)пропил)-2-фтор-6-метилбензамида (5,5 мг, 0,011 ммоль, выход 11%) в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, проводимой на финальной стадии.

$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 - 7,33 (м, 3H), 7,28 - 7,13 (м, 3H), 6,01 (с, 2H), 4,61 (ушир. дд, $J=16,9, 5,3$ Гц, 1H), 3,96 - 3,73 (м, 2H), 2,26 (с, 3H).

MS ESI m/z 491,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 237: диастереоизомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-1-ил)-3-гидроксибутан-4,4,4- d_3 бензамида.



237A: 1-(4-фторфенил)этан-1-он-2,2,2- d_3 : в реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 1-(4-фторфенил)этан-1-он (2,0 г, 15 ммоль), гидроксид натрия (0,046 г, 1,2 ммоль) и D_2O (10 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, и концентрировали органическую фазу в условиях вакуума. Неочищенное вещество повторно подвергали воздействию тех же условий (NaOH , D_2O) дополнительно в течение 24 ч. Затем, смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Предполагали количественный выход.

237B: этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутаноат-4,4,4- d_3 .

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 1-(4-фторфенил)этан-1-он-2,2,2- d_3 (0,600 г, 4,25 ммоль), железо (0,712 г, 12,8 ммоль), йод (0,216 г, 0,850 ммоль) и THF (8,50 мл), а затем добавляли этил-2-бром-2-фторацетат (2,36 г, 12,8 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, а затем перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Затем, смесь охлаждали до к.т., и добавляли Celite. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии с сухим нанесением на Celite (элюент= EtOAc в гексане, градиент 0% - 20%; 20 г силикагеля) с получением этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутаноат-4,4,4- d_3 (480 мг, 1,94 ммоль, выход 46%) в виде смеси диастереоизомеров.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,56 - 7,40 (м, 2H), 7,15 - 6,94 (м, 2H), 5,12 - 4,75 (м, 1H), 4,25 - 4,07 (м, 2H), 1,21-1,06 (м, 3H).

237C: 2-фтор-3-(метил- d_3)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутаноат-4,4,4- d_3 (480 мг, 1,94 ммоль) и MeOH (3,9 мл), а затем добавляли 7 н аммиак в MeOH (1,66 мл, 11,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и использовали неочищенное вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки в виде смеси диастереоизомеров.

MS ESI m/z 219,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

237D: 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ол.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутанамид (423 мг, 1,94 ммоль) и THF (9,7 мл), а затем добавляли 2,0 М $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (2,9 мл, 5,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили медленным добавлением метанола. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ола (245 мг, 1,20 ммоль, выход 62%). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки в виде смеси диастереоизомеров.

MS ESI m/z 205,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

237: в реакционный флакон емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (172 мг, 0,3 ммоль, чистота 60%), 4-амино-3-фтор-2-(4-фторфенил)бутан-1,1,1- d_3 -2-ол (80 мг, 0,390 ммоль) в виде неочищенной смеси диастереоизомеров и BOP (186 мг, 0,420 ммоль), а затем добавляли DMF (1,5 мл) и DIPEA (314 мкл, 1,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% B, 14-54% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученные тем самым приблизительно 57 мг вещества в дальнейшем подвергали хиральной SFC (аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral SB, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO_2 /20% MeOH; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 400 мкл, 57 мг растворяли в 2 мл MeOH). Собирали три отдельных пика. Элюируемый первым пик состоял из нерасщепленной смеси

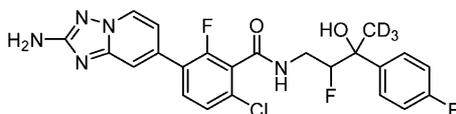
диастереоизомеров 1 и 2, с последующим элюированием пика 2 (диастереоизомер 3) и в завершение пика 3 (диастереоизомер 4). Полученную тем самым нерасщепленную смесь диастереоизомеров 1 и 2 в дальнейшем разделяли на отдельные изомеры посредством второго разделения методом препаративной хиральной SFC (аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IH, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: изолят 1 со стадии 1 SFC растворяли в 2 мл MeOH). Тем самым получали диастереоизомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-4,4,4-д₃бензамида (9,4 мг, 0,019 ммоль, выход 6%) в виде диастереоизомера, элюируемого первым после второго разделения методом хиральной препаративной SFC, описанного выше.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (ушир. т, J=5,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,72 - 4,46 (м, 1H), 3,82 - 3,63 (м, 1H), 3,06 - 2,86 (м, 1H).

MS ESI m/z 493,1 (M+H)⁺

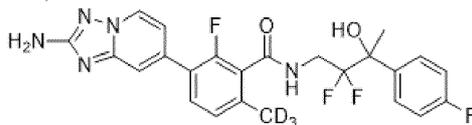
Табл. 15: примеры 238, 239, 240 получали при разделении методом SFC, описанным на финальной стадии получения примера 237.

Таблица 15



Пример №	Название	Примечание	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
238	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-4,4,4-д ₃ бензамид, диастереоизомер 2	Элюируемый вторым изомер после 2-го прогона SFC	493,1	8,91 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,45 (м, 2H), 7,19 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,75 - 4,54 (м, 1H), 3,43 - 3,27 (м, 1H), 2,99 - 2,87 (м, 1H)
239	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-4,4,4-д ₃ бензамид, диастереоизомер 3	Пик 2 после 1-го прогона SFC	493,0	8,91 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,53 - 7,45 (м, 2H), 7,19 (т, J=9,0 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,74 - 4,55 (м, 1H), два протона маскировались пиком растворителя
240	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-4,4,4-д ₃ бензамид, диастереоизомер 4	Пик 3 после 1-го прогона SFC	493,1	8,95 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 - 7,44 (м, 4H), 7,18 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,74 (с, 1H), 4,69 - 4,51 (м, 1H), 3,81 - 3,65 (м, 1H), 3,02 - 2,88 (м, 1H)

Пример 241: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-2-фтор-6-(метил-д₃)бензамид.



энантиомер 1

241A: этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропан-2-ил-этан-1-он.

В толстостенный сосуд емкостью 15 мл загружали перемешивающий элемент, 1-(4-фторфенил)этан-1-он (138 мг, 1,00 ммоль), железо (168 мг, 3,00 ммоль), йод (50,8 г, 0,200 ммоль) и THF (2 мл), а затем добавляли этил-2-бром-2-фторацетат (609 мг, 3,00 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, а затем перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Затем, смесь охлаждали до к.т., и добавляли Celite. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное

вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии с сухим нанесением на Celite (элюент=EtOAc в гексане, градиент 0% - 60%; 24 г силикагеля) с получением этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (166 мг, выход 63%) в виде маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,06 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (т, J=1,5 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).

241B: 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноат (166 мг, 0,633 ммоль) и MeOH (3 мл), а затем добавляли 7 н аммиак в MeOH (0,362 мл, 2,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и использовали неочищенное вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Предполагали количественный выход.

MS ESI m/z 231,8 (M-H)⁻

241C: 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

В толстостенный флакон емкостью 15 мл загружали перемешивающий элемент, 2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (148 мг, 0,635 ммоль) и THF (3 мл), а затем добавляли 2,0 М BH₃-DMS в THF (1,59 мл, 3,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем гасили медленным добавлением метанола. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного дигидрохлорида 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (104 мг, выход 56,1%). Неочищенное вещество использовали непосредственно в последующих стадиях без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 219,9 (M+H)⁺

241D: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензоат.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, метил-3-(2-ди-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензоат (1,00 г, 1,92 ммоль), хлорид 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино) ферроценпалладия (0,250 г, 0,384 ммоль) и (метил-d₃)бороновую кислоту (0,603 г, 9,60 ммоль), а затем добавляли диоксан (9,60 мл) и 2 М водный ортофосфат калия (5,76 мл, 11,5 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, и перемешивали смесь при 130°C в течение 1 суток. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиент 0%-8% MeOH в DCM; 12 г силикагеля) с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензоата (447 мг, 1,47 ммоль, выход 77%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,68 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 - 6,98 (м, 1H), 6,05 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).

MS ESI m/z 304,3 (M+H)⁺

241E: гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензойной кислоты.

В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали перемешивающий элемент, метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензоат (447 мг, 1,47 ммоль) и MeOH (7,4 мл), а затем добавляли 15% водный раствор гидроксида натрия (786 мг, 2,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, а затем подкисляли добавлением 1 н водного HCl (2,95 мл, 2,95 ммоль). Полученную смесь концентрировали до 1 мл в условиях вакуума и фильтровали с получением коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки. Предполагали количественный выход.

MS ESI m/z 290,1 (M+H)⁺

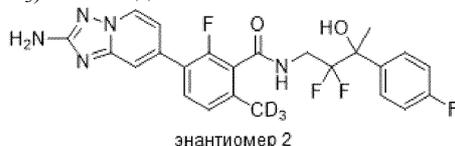
241: в реакционный флакон емкостью 4 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензойной кислоты (50 мг, 0,15 ммоль), дигидрохлорид 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола (76 мг, 0,35 ммоль) в виде неочищенного вещества и BOP (92 мг, 0,21 ммоль), а затем добавляли DMF (0,85 мл) и DIPEA (91 мкл, 0,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% B, 14-54% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное тем самым вещество в дальнейшем разделяли на два отдельных стереоизомера методом хиральной SFC. Аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 70% CO₂/30% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 500 мкл, 38,1 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (10,3 мг, 0,021 ммоль,

выход 13%) в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 - 7,46 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 3,98 - 3,37 (м, 2H), 1,58 (с, 3H).

MS ESI m/z 491,3 (M+H)⁺

Пример 242: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамид.



энантиомер 2

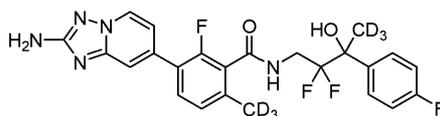
Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил)-2-фтор-6-(метил-d₃)бензамида (10,4 мг, 0,021 ммоль, выход 11%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для примера 241.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,46 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,21 - 7,09 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H), 3,99 - 3,36 (м, 2H), 1,58 (с, 3H).

MS ESI m/z 491,3 (M+H)⁺

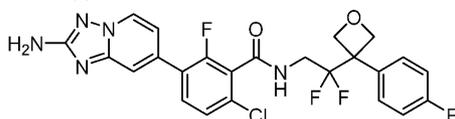
Табл. 16: примеры 243 и 244 получали способом, сходным с описанным для примера 241 и 242, используя 1-(4-фторфенил)этан-1-он-2,2,2-d₃ вместо 1-(4-фторфенил)этан-1-она на финальной стадии.

Таблица 16



Пример №	Название	Примечания	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
243	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d ₃)-2-фтор-6-(метил-d ₃)бензамид	Элюируемый первым энантиомер	494,3	8,77 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,46 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,21 - 7,09 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,01 - 3,35 (м, 2H)
244	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксибутил-4,4,4-d ₃)-2-фтор-6-(метил-d ₃)бензамид	Элюируемый вторым энантиомер	494,3	8,77 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,52 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 - 7,45 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,24 - 7,07 (м, 3H), 6,98 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,00 - 3,33 (м, 2H)

Пример 245: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этил)-2-фторбензамид.



245A: этил-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетат.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, КОН (0,197 г, 3,52 ммоль) в H₂O (2,64 мл) и диоксан (4,40 мл). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, а затем добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия (I) (0,087 г, 0,176 ммоль), этил-2-(оксетан-3-илиден)ацетат (0,50 г, 3,52 ммоль) и (4-фторфенил)-бороновую кислоту (0,541 г, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (EtOAc в гексане, элюирование градиентом 0-20%; 20 г силикагеля) с получением этил-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетата (0,705 г, 2,96 ммоль, выход 84%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,22 - 7,12 (м, 2H), 7,10 - 7,00 (м, 2H), 5,00 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,88 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,03 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 1,15 (тд, J=7,1, 0,7 Гц, 3H).

MS ESI m/z 239,3 (M+H)⁺

245B: 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетамид.

В реакционный флакон емкостью 4 мл загружали перемешивающий элемент, 1,0 М KHMDS в THF (2,52 мл, 2,52 ммоль) и THF (16,8 мл), а затем при -78°C медленно добавляли этил-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетат (0,200 г, 0,839 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем нагревали до -20°C в течение 20 мин, а затем одной порцией добавляли N-фторбензолсульфонимид (0,794 г, 2,52 ммоль). Полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через Celite и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество повторно растворяли в MeOH (1,7 мл) в реакционном флаконе емкостью 40 мл, а затем добавляли 7 М аммиак в метаноле (480 мкл, 3,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетамида (142 мг, 0,579 ммоль, выход 69%). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 244,0 (M-H)⁻

245C: 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этан-1-амин.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)ацетамид (140 мг, 0,571 ммоль) в виде неочищенного вещества и THF (2,9 мл), а затем медленно добавляли 2,0 М $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (856 мкл, 1,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH и водн. HCl (1 н) и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этан-1-амина (130 мг, 0,562 ммоль, выход 98%) в смеси с примесями. Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

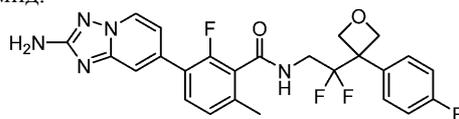
MS ESI m/z 232,3 (M+H)⁺

245: в реакционный флакон емкостью 4 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (34,3 мг, 0,0600 ммоль), 2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этан-1-амин (20,8 мг, 0,090 ммоль) и BOP (34,5 мг, 0,078 ммоль), а затем добавляли DMF (600 мкл) и DIPEA (62,9 мкл, 0,360 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% B, 18-58% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Тем самым выделяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этил)-2-фторбензамид (4,5 мг, 0,009 ммоль, выход 14%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,21 - 9,12 (м, 1H), 8,64 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,07 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,90 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,65 (ушир. д, $J=5,8$ Гц, 2H).

MS ESI m/z 520,1 (M+H)⁺

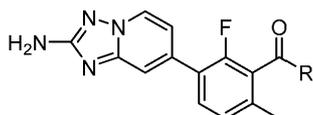
Пример 246: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этил)-2-фтор-6-метилбензамид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 245, где на финальной стадии гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты заменяли гидрохлоридом 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты. Тем самым получали 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-2-(3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)этил)-2-фтор-6-метилбензамид (7,3 мг, 0,015 ммоль, выход 24%).

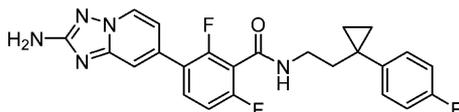
MS ESI m/z 500,2 (M+H)⁺

Соединения, представленные в табл. 17, получали способом, сходным с описанными в Примерах 63 и 64, используя 3-амино-1-циклопентилпропан-1-ол вместо трифторацетата 3-амино-1-(3-фторфенил)пропан-1-ола на финальной стадии.



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
247	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-циклопентил-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид		412,2	8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,04 (с, 2H), 4,48 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 3,56 - 3,23 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,84 - 1,17 (м, 1H)
248	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-циклопентил-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид		412,2	8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,47 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 3,55 - 3,23 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,87 - 1,12 (м, 1H)

Пример 249: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этил)бензамид.



Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 285, где (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин на финальной стадии заменяли 2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этан-1-амином. Тем самым получали 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2-(1-(4-фторфенил)циклопропил)этил)бензамид (9,5 мг, 0,021 ммоль, выход 57%).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39 (дд, J=8,3, 5,7 Гц, 2H), 7,31 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 3,22 - 3,13 (м, 1H), 1,79 (ушир. т, J=7,5 Гц, 2H), 0,82 - 0,71 (м, 4H).

MS ESI m/z 452,3 (M+H)⁺

Пример 250: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2,6-дифторбензамид.



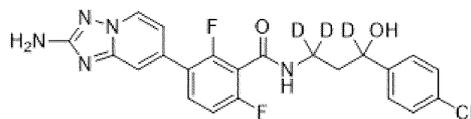
В реакционный флакон Chemglass емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, ВОР (40,6 мг, 0,0920 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1,3,3-d₃-1-ола (20,7 мг, 0,0920 ммоль) и гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты (20 мг, 0,061 ммоль). Флакон вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем добавляли DMF (612 мкл) и DIPEA (107 мкл, 0,612 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода +10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% В, 13-48% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенное тем самым рацемическое вещество в дальнейшем очищали путем разделения методом хиральной SFC с получением разделенных энантиомеров. Приблизительно 28,1 мг образца расщепляли на два пика, собранные в IPA + 0,1% DEA. Аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral OD, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 3000 мкл, 28,1 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2,6-дифторбензамида (2,1 мг, 0,0045 ммоль, выход 7%) в виде изомера, элюи-

руемого первым с колонки для препаративной SFC. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,59 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 - 7,32 (м, 4H), 7,29 (ушир. т, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 1,78 (с, 2H).

MS ESI m/z 461,3 (M+H)⁺

Пример 251: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2,6-дифторбензамид.



энантиомер 2

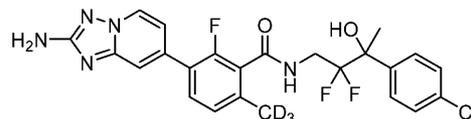
Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил-1,1,3-d₃)-2,6-дифторбензамида (2,0 мг, 0,0043 ммоль, выход 7%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для примера 250.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,60 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,74 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 4H), 7,29 (ушир. т, J=8,7 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 1,78 (с, 2H).

MS ESI m/z 461,0 (M+H)⁺

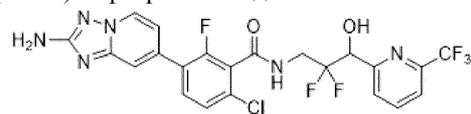
Табл. 18: примеры 252 и 253 получали способом, сходным с описанным для примеров 241 и 242, используя на финальной стадии 4-амино-2-(4-хлорфенил)-3,3-дифторбутан-2-ол вместо 4-амино-3,3-дифтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола.

Таблица 18



Пример №	Название	Примечания	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
252	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d ₃)бензамид	Элюируемый первым энантиомер	507,2	8,81 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (ушир. д, J=8,6 Гц, 3H), 7,51 - 7,41 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,03 - 3,85 (м, 1H), 3,60 - 3,42 (м, 1H), 1,63 (с, 3H).
253	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(метил-d ₃)бензамид	Элюируемый вторым энантиомер	507,2	8,81 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,53 (м, 3H), 7,50 - 7,41 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,03 - 3,86 (м, 1H), 3,59 - 3,37 (м, 1H), 1,63 (с, 3H).

Пример 254: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропил)-2-фторбензамид.



энантиомер 1

254А: этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропаноат.

В реакционный флакон емкостью 40 мл загружали перемешивающий элемент, цинковый порошок (0,560 г, 8,57 ммоль), THF (5,71 мл) и 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксальдегид (0,50 г, 2,86 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 мин, а затем добавляли этилбромдифтор-ацетат (0,439 мл, 3,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем, смесь концентрировали в условиях вакуума, повторно растворяли в EtOAc и промывали 1 н водным HCl. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропаноата (0,557 г, 1,86 ммоль, выход 65%). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,63 (м, 2H), 5,34 - 5,21 (м, 1H), 4,71 (дд,

$J=7,3, 1,6$ Гц, 1H), 4,36 (кв.д, $J=7,1, 2,6$ Гц, 2H), 1,44 - 1,29 (м, 3H).

254B: 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропанамид.

В круглодонную колбу емкостью 50 мл загружали перемешивающий элемент, этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропаноат (0,300 г, 1,00 ммоль) и MeOH (5,0 мл), а затем добавляли 7 н аммиак в MeOH (0,573 мл, 4,01 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и использовали неочищенное вещество непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Предполагали количественный выход.

MS ESI m/z 268,8 (M-H)⁻

254C: 3-амино-2,2-дифтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол.

В реакционный флакон емкостью 20 мл загружали перемешивающий элемент, 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропанамид (270 мг, 1,00 ммоль) и THF (5,0 мл), а затем при -78°C добавляли 2,0 М раствор алюмогидрида лития в THF (1,50 мл, 3,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли эфиром и охлаждали до 0°C, а затем последовательно медленно добавляли H₂O (0,1 мл), 15% водный гидроксид натрия (0,1 мл) и H₂O (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 15 мин. Добавляли безводный сульфат магния, и перемешивали смесь дополнительно в течение 15 мин. Неочищенное вещество фильтровали для удаления солей с получением неочищенного 3-амино-2,2-дифтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-ола (204 мг, 0,796 ммоль, выход 80%), который использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 256,8 (M+H)⁺

254: в реакционный флакон емкостью 4 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (34,3 мг, 0,100 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (0,031 г, 0,12 ммоль) и BOP (0,053 г, 0,120 ммоль), а затем добавляли DMF (1,0 мл) и DIPEA (0,070 мл, 0,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% B, 13-53% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное тем самым вещество в дальнейшем разделяли на два отдельных стереоизомера методом хиральной SFC. Приблизительно 14,5 мг образца расщепляли и собирали в MeOH + 0,1% DEA. Хиральную чистоту изолятов определяли с использованием аналитических хроматографических условий: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 2000 мкл, 14,5 мг растворяли в 3 мл MeOH. Тем самым получали энантиомер 1

3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропил)-2-фторбензамида (4,2 мг, 0,008 ммоль, выход 8%) в виде изомера, элюируемого первым при разделении методом препаративной хиральной SFC.

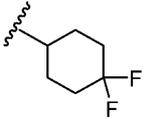
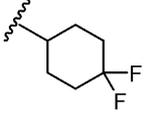
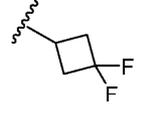
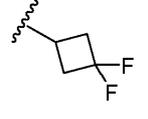
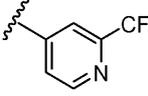
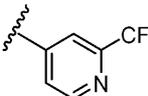
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,22 - 8,10 (м, 1H), 7,90 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 5,14 - 4,96 (м, 1H), 4,17 - 3,85 (м, 2H)

MS ESI m/z 545,3 (M+H)⁺

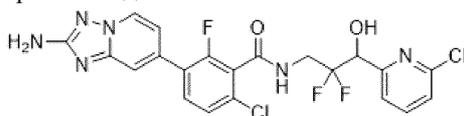
Соединения, представленные в табл. 19 получали способом, сходным с описанным в примере 254. пример 255 получали в виде изомера, элюируемого вторым при разделении методом препаративной хиральной sfc, описанным для примера 254.



Пример №	Название	R1	R2	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
255	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропил)-2-фторбензамид	Cl	 Элюируемый вторым изомер	545,3	9,20 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,10 (м, 1H), 7,90 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 2H), 7,06 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,13 - 4,99 (м, 1H), 4,10 - 3,89 (м, 2H)

256	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4,4-дифторциклогексил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	Cl	 Элюируемый первым изомер	518,1	9,14 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,68 (м, 1H), 7,58 - 7,42 (м, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,72 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,05 - 3,71 (м, 2H), 3,68 - 3,54 (м, 1H), 2,01 (ушир. д, J=4,9 Гц, 2H), 1,93 - 1,67 (м, 5H), 1,60 - 1,33 (м, 2H).
257	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(4,4-дифторциклогексил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	Cl	 Элюируемый вторым изомер	518,1	9,13 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,74 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,44 (м, 2H), 7,05 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,02 - 3,75 (м, 2H), 3,70 - 3,53 (м, 1H), 2,01 (ушир. с, 2H), 1,93 - 1,65 (м, 5H), 1,59 - 1,34 (м, 2H).
258	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,3-дифторциклобутил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	CH ₃	 Элюируемый первым изомер	470,1	8,96 (ушир. т, J=6,3 Гц, 1H), 8,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,97 - 3,71 (м, 3H), 2,69 - 2,42 (м, 4H), 2,31 (с, 3H).
259	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(3-(3,3-дифторциклобутил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид	CH ₃	 Элюируемый вторым изомер	470,2	8,97 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,00 - 3,64 (м, 3H), 2,77 - 2,38 (м, 4H), 2,31 (с, 3H).
260	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид	CH ₃	 Элюируемый первым изомер	525,2	9,00 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,80 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (ушир. д, J=4,5 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,17 (ушир. д, J=16,5 Гц, 1H), 4,02 - 3,85 (м, 2H), 2,29 (с, 3H).
261	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид	CH ₃	 Элюируемый вторым изомер	525,2	9,01 (ушир. т, J=5,7 Гц, 1H), 8,80 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 7,58 (ушир. т, J=7,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 1H), 7,22 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 5,17 (ушир. дд, J=16,3, 1,7 Гц, 1H), 4,05 - 3,84 (м, 2H), 2,29 (с, 3H).

Пример 262: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.



энантиомер 1

262A: 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид.

Данное соединение получали способом, сходным с описанным для соединения 254B.

262B: гидрохлорид 3-амино-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола.

В реакционный флакон емкостью 40 мл при -78°C загружали перемешивающий элемент, 3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (0,521 г, 2,2 ммоль), а затем добавляли THF (11,00 мл) и 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (3,30 мл, 6,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем оставляли нагреваться до к.т., а затем перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), и концентрировали смесь в условиях вакуума. Неочищенное вещество растворяли в 1 н водном HCl (5 мл) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки. Предполагали количественный выход.

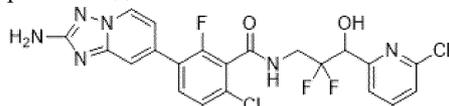
MS ESI m/z 222,8 (M+H)⁺

262: В реакционный флакон Chemglass емкостью 8 мл загружали перемешивающий элемент, гидрохлорид 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (34,3 мг, 0,100 ммоль), гидрохлорид 3-амино-1-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторпропан-1-ола (66,8 мг, 0,258 ммоль) и ВОР (61,9 мг, 0,140 ммоль), а затем добавляли DMF (1,0 мл) и DIPEA (69,9 мкл, 0,400 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 10% В, 10-50% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенное тем самым рацемическое вещество в дальнейшем очищали путем разделения методом хиральной SFC с получением разделенных энантиомеров. Приблизительно 25,7 мг образца расщепляли на два пика, собранные в MeOH + 0,1% DEA. Аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 600 мкл, 25,7 мг растворяли в 3 мл DMSO. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (8,5 мг, 0,017 ммоль, выход 17%) в виде изомера, элюируемого первым с колонки для препаративной SFC. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 3H), 7,01 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,87 (ушир. дд, J=15,5, 6,6 Гц, 1H), 4,02 - 3,64 (м, 2H).

MS ESI m/z 511,0 (M+H)⁺

Пример 263: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид.



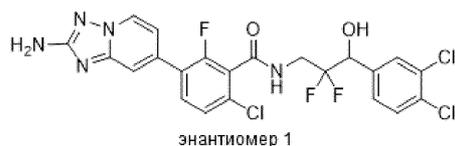
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамида (8,3 мг, 0,016 ммоль, выход 16%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для Примера 262.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,55 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 3H), 7,01 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 4,87 (ушир. дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 4,03 - 3,63 (м, 2H).

MS ESI m/z 511,2 (M+H)⁺

Пример 264: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид.



264А: этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноат.

В герметизированную пробирку емкостью 40 мл добавляли 3,4-дихлорбензальдегид (1,00 г, 5,71 ммоль), THF (15 мл) и цинк (0,478 г, 7,31 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 30 мин, а затем в течение 10 мин порциями добавляли этилбромдифторацетат (1,28 мл, 9,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь подвергали вакуум-фильтрованию через слой Celite. Фильтрат подкисляли по капельным добавлением 1 н водного HCl при перемешивании. Подкисленный фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и сушили до получения оранжевого маслянистого вещества. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя градиентом 0-40% EtOAc в гексанах. Чистые фракции концентрировали с получением этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (1,3 г, 4,4 ммоль, выход 76%) в виде не совсем белых твердых веществ.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,21-5,14 (м, 1H), 4,45-4,32 (м, 2H), 2,80 (д, J=5,1 Гц, 1H), 1,43-1,21 (м, 3H).

264В: трет-бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамат.

К раствору этил-3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (1,20 г, 4,01 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли аммиак (7 М в MeOH, 6 мл, 42 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного 3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид. В круглодонную колбу емкостью 50 мл добавляли 3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропанамид (600 мг, 2,22 ммоль) и THF (6 мл). При комнатной температуре в течение 5 мин порциями добавляли раствор комплекса борандиметилсульфид (2,0 М в THF, 4,44 мл, 8,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и гасили медленным по капельным добавлением метанола (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Маслянистый остаток растворяли в 1 М водном растворе HCl (10 мл), и нагревали полученную смесь при 60°C в течение 1 ч. К концу часа мутная смесь становилась прозрачной. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола в виде белых твердых веществ. Неочищенный 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ол затем смешивали THF (10 мл) и триэтиламин (0,97 мл, 6,7 ммоль), а затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,61 мл, 2,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель затем удаляли в условиях вакуума с получением густого маслянистого вещества. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в гексанах. Содержащие продукт фракции концентрировали с получением трет-бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата (600 мг, 1,68 ммоль, выход 76%) в виде белых твердых веществ.

MS ESI m/z 300,0 (M-55)⁺

264: трет-Бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамат (35 мг, 0,098 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и TFA (0,2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного трифторацетата 3-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола. Остаток смешивали с 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислотой (30 мг, 0,098 ммоль), DIPEA (0,068 мл, 0,391 ммоль) и DMF (1 мл). Затем, добавляли BOP (47,6 мг, 0,108 ммоль), и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 27% В, 27-67% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением рацемического 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамида (44,7 мг, 0,082 ммоль, выход 84%).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,69 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,07-4,88 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H).

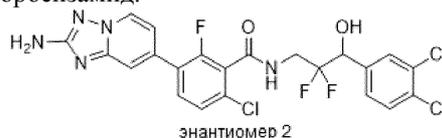
Рацемический 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид в дальнейшем разделяли на два отдельных стереоизомера

методом хиральной SFC в следующих условиях: колонка: Chiral OJ 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 1,0 мл, 44,7 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым пик, концентрировали с получением энантиомера 1 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамида (9,1 мг, 0,017 ммоль, выход 17%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,69 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,07-4,88 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Пример 265: 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамид.



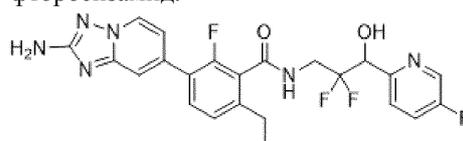
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}-6-хлор-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фторбензамида (8,7 мг, 0,016 ммоль, выход 16%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанной для Примера 264.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,69 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 2H), 5,07-4,88 (м, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Пример 266: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамид.



энантиомер 1

266А: метил-3-бром-6-этил-2-фторбензоат.

В колбе емкостью 50 мл объединяли 3-бром-6-этил-2-фторбензойную кислоту (1,90 г, 7,69 ммоль), карбонат калия (2,66 г, 19,2 ммоль) и DMF (20 мл). К перемешанной суспензии добавляли йодметан (0,721 мл, 11,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем, смесь разбавляли EtOAc (150 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (25 мл) и тщательно встряхивали. Органический слой собирали, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума до получения бесцветного маслянистого вещества. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием колонки с 24 г силикагеля, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в гексанах. Очищенные фракции концентрировали с получением метил-3-бром-6-этил-2-фторбензоата (1,8 г, 6,55 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (дд, J=8,2, 7,0 Гц, 1H), 6,98 - 6,93 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,72 - 2,63 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,6 Гц, 3H).

266В: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат.

В толстостенном флаконе емкостью 40 мл, оснащенном магнитным перемешивающим элементом, объединяли метил-3-бром-6-этил-2-фторбензоат (800 мг, 3,06 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,01 г, 3,98 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (0,125 г, 0,153 ммоль), диоксан (15,3 мл) и ацетат калия (0,601 г, 6,13 ммоль). Сосуд трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем нагревали до 110°C в атмосфере азота. Смесь нагревали в течение 4 ч. Затем, к полученной смеси загружали 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (0,653 г, 3,06 ммоль) и 3 М водный раствор ортофосфата калия (2,04 мл, 6,13 ммоль). Флакон трижды вакуумировали/обратно заполняли азотом, а затем нагревали до 90°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь подвергали флэш-хроматографии с использованием колонки с 40 г силикагеля, элюируя градиентом 50-100% EtOAc в гексанах. Обогащенные фракции концентрировали с получением неочищенных твердых веществ. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (15 мл) с получением метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоата (0,600 г, 1,91 ммоль, выход 62%) в виде белых твердых веществ.

¹H-ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (дт, J=7,0, 1,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,72 - 2,63 (м, 2H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H).

MS ESI m/z 315,1 (M+H)⁺

266C: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат натрия.

Во флакон емкостью 8 мл, оснащенный перемешивающим элементом, загружали метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат (0,200 г, 0,636 ммоль), THF/MeOH (4:1, 4 мл) и 10 М водный гидроксид натрия (0,127 мл, 1,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, и удаляли растворитель в условиях вакуума. Неочищенный 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат натрия использовали в полученном виде непосредственно в последующих стадиях. Предполагали количественный выход.

MS ESI m/z 301,3 (M+H)⁺

266D: трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-карбамат: Промежуточное соединение, трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)карбамат (150 мг, 0,490 ммоль, выход 6% после 4 стадий), получали в соответствии с методикой, описанной для получения трет-бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата (промежуточное соединение 264B), используя на первой стадии 5-фторпиридинальдегид вместо 3,4-дихлорбензальдегида.

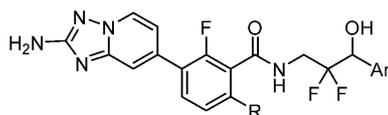
MS ESI m/z 307,3 (M+H)⁺

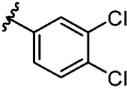
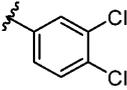
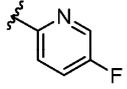
266: указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для первой стадии получения Примера 264, причем 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-этил-2-фторбензоат натрия использовали вместо 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты и трет-бутил-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)карбамат использовали вместо трет-бутил(3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)карбамата. Указанное в заголовке соединение, энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)-6-этил-2-фторбензамида (1,9 мг, 0,0038 ммоль, выход 6%), получали в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC.

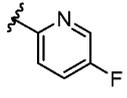
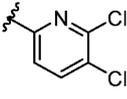
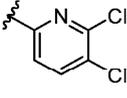
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,81 (тд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,27 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,07 - 4,91 (м, 1H), 4,06 - 3,86 (м, 2H), 3,46 (ушир. с, 1H), 2,64 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H).

MS ESI m/z 489,1 (M+H)⁺

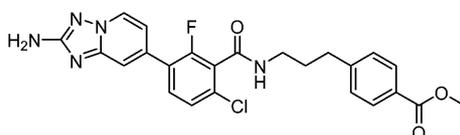
Соединения, представленные в табл. 20, получали способом, сходным с описанными в примерах 264 и 265. Если не указано иное, то в случаях с неопределенной стереохимией, соединения выделяли в виде рацемических или диастереоизомерных смесей.



Пример №	Название	Ar и R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
267	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метоксибензамид	 R = OMe энантиомер 1 элюируемый первым	540,3	8,87 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,78-7,62 (м, 3H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,06-4,87 (м, 1H), 3,91 (ушир. с, 3H), 4,01-3,66 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H),
268	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-ил}-N-[3-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метоксибензамид	 R = OMe энантиомер 2 элюируемый вторым	540,3	8,87 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,78-7,62 (м, 3H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,06-4,87 (м, 1H), 3,91 (ушир. с, 3H), 4,01-3,66 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H),
269	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-ил}-N-[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	 R = Me энантиомер 1 элюируемый первым	475,3	8,98 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,67 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,81 (тд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,71 - 7,57 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,25 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 4,99 (ушир. дд, J=14,8, 7,8 Гц, 1H), 4,06 - 3,87 (м, 2H), 2,32 (с, 3H)

270	3-{2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил}- <i>N</i> -[2,2-дифтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил]-2-фтор-6-метилбензамид	 R = Me энантиомер 2 элюируемый вторым	475,3	8,98 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 8,67 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 7,81 (тд, <i>J</i> =8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,71 - 7,57 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,25 (ушир. д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,15 (ушир. д, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 4,99 (ушир. дд, <i>J</i> =14,8, 7,8 Гц, 1H), 4,06 - 3,87 (м, 2H), 2,32 (с, 3H)
271	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 R = Cl энантиомер 1 элюируемый первым	545,0	9,17 (т, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,15 - 5,08 (м, 1H), 3,99 - 3,86 (м, 2H)
272	3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-ил)-6-хлор- <i>N</i> -(3-(5,6-дихлорпиридин-2-ил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид	 R = Cl энантиомер 2 элюируемый вторым	545,3	9,17 (т, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,15 - 5,08 (м, 1H), 3,99 - 3,86 (м, 2H)

Пример 273: метил-4-(3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензамидо)пропил)бензоат.

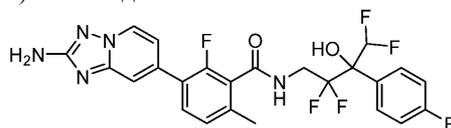


К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (39,7 мг, 0,129 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли метил-4-(3-аминопропил)бензоат (25,0 мг, 0,129 ммоль), ВОР (68,7 мг, 0,155 ммоль) и основание Хунига (0,090 мл, 0,517 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, и концентрировали растворитель в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин, с получением метил-4-(3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензамидо)пропил)бензоата (14 мг, 0,030 ммоль, выход 23%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (ушир. т, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,58 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,96 - 7,79 (м, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,69 (ушир. т, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,59 - 7,44 (м, 2H), 7,43 - 7,29 (м, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,08 (ушир. д, *J*=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,02 - 3,86 (м, 1H), 3,82 - 3,62 (м, 2H), 3,28 (кв, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,73 (ушир. т, *J*=7,5 Гц, 2H), 1,91 - 1,72 (м, 2H), 1,39 (с, 1H).

MS ESI *m/z* 482,11 (M+H)⁺

Пример 274: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-*N*-(2,2,4,4-тетрафтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.



274А: 2,2,4,4-тетрафтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид.

В сухую колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли цинк (122 мг, 1,87 ммоль) и безвод-

ный THF (5 мл). Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником. К нагреваемой с обратным холодильником суспензии в течение 2-3 мин добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (221 мкл, 1,72 ммоль). Спустя 4 мин, одной порцией добавляли 2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-он (250 мг, 1,44 ммоль), и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой собирали и концентрировали в условиях вакуума до получения неочищенного маслянистого вещества, которое растворяли в MeOH (4 мл) и обрабатывали 7 М аммиаком в MeOH (2,01 мл, 14,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением 2,2,4,4-тетрафтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (250 мг, выход 65% после 2 стадий), который использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS ESI m/z 270,2 (M+H)⁺

274В: 4-амино-1,1,3,3-тетрафтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол.

Раствор 2,2,4,4-тетрафтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (250 мг, 0,929 ммоль) в THF (3 мл) обрабатывали 2 М комплексом боран-диметилсульфид в THF (1,86 мл, 3,72 ммоль), полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., обрабатывали MeOH (0,5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли с получением прозрачного бесцветного густого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество повторно растворяли в 1 М водном растворе HCl (0,5 мл) и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 4-амино-1,1,3,3-тетрафтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ола, который использовали в виде неочищенного вещества непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

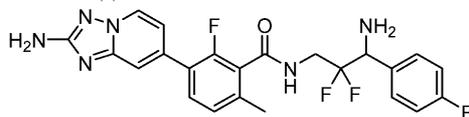
MS ESI m/z 255,9 (M+H)⁺

274: к раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (20 мг, 0,070 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 4-амино-1,1,3,3-тетрафтор-2-(4-фторфенил)бутан-2-ол (26,7 мг, 0,105 ммоль), BOP (37 мг, 0,084 ммоль), основание Хунига (0,049 мл, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, и концентрировали органическую фазу в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метил-N-(2,2,4,4-тетрафтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (4,5 мг, 0,008 ммоль, выход 13%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,66 - 8,54 (м, J=7,0 Гц, 1H), 7,70 (ушир. дд, J=7,9, 5,8 Гц, 2H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 - 6,94 (м, J=7,0 Гц, 1H), 6,81 - 6,59 (м, 2H), 4,08 - 3,86 (м, 1H), 3,62 (ушир. д, J=2,1 Гц, 1H), 3,57 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,28 (с, 3H).

MS ESI m/z 524,00 (M+H)⁺

Пример 275: N-(3-амино-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамид.



275А: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат.

К раствору оксалилхлорида (42,2 мкл, 0,482 ммоль) в DCM (1,86 мл) при -78°C добавляли DMSO (65,8 мкл, 0,928 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил-(S)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (250 мг, 0,371 ммоль) в DCM (2 мл), и перемешивали полученную смесь при -78°C в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (233 мкл, 1,67 ммоль), реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли воду, и экстрагировали водный слой этилацетатом (×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC на силикагеле (толщина 0,50 мм), элюируя 40% этилацетатом в гексанах, с получением трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (220 мг, 0,328 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,61 - 8,55 (м, 1H), 8,27 - 8,20 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 1H), 7,26 - 7,13 (м, 4H), 6,36 - 6,27 (м, 1H), 4,33 (тд, J=13,9, 6,5 Гц, 2H), 1,51 (с, 18H).

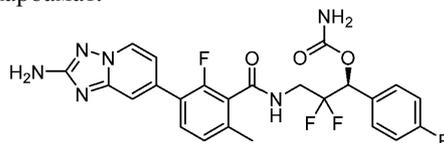
MS ESI m/z 672,10 (M+H)⁺

275: к раствору трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (30 мг, 0,045 ммоль) в толуоле (298 мкл) при к.т. добавляли LHMSDS (214 мкл, 0,107 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 20 мин. Добавляли комплекс боран-метилсульфид (89,0 мкл, 0,179 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Для гашения избытка BH₃ осторожно добавляли MeOH, и добавляли 4 М HCl в диоксане (156 мкл, 0,625 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали в условиях вакуума, и очищали остаток методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. В результате данного процесса получали указанное в заголовке соединение, N-(3-амино-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамид (3,0 мг, 0,0063 ммоль, выход 12%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 - 8,90 (м, 1H), 8,61 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,54 (м, 2H), 7,51 - 7,44 (м, 3H), 7,28 - 7,14 (м, 3H), 7,04 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,26 (ушир. дд, J=18,6, 7,3 Гц, 1H), 4,00 - 3,74 (м, 3H), 2,32 (3H, s).

MS ESI m/z 473,1 (M+H)⁺

Пример 276: (S)-3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамидо)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропил карбамат.

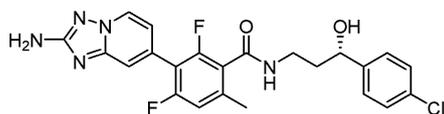


Смесь трет-бутил-(S)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (50 мг, 0,074 ммоль) и хлорсульфинилизоцианата (14,8 мкл, 0,148 ммоль) в DCM (742 мкл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума, добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (186 мкл, 0,742 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 3 ч. Растворители удаляли в условиях вакуума, и очищали остаток методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-48% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. В результате данного процесса получали указанное в заголовке соединение, (S)-3-(3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензамидо)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропилкарбамат (22 мг, 0,042 ммоль, выход 57%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 - 8,94 (м, 1H), 8,61 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 3H), 7,35-7,19 (м, 3H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,93 (дд, J=14,3, 10,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,79 (м, 2H).

MS ESI m/z 517,0 (M+H)⁺

Пример 277: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифтор-6-метилбензамид.



277А: 1,3-дифтор-2-йод-5-метилбензол: Раствор 1,3-дифтор-5-метилбензола (2,64 г, 20,6 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали при -75°C в атмосфере азота. Медленно добавляли 2,5 М раствор BuLi в гексане (9,50 мл, 23,7 ммоль), и перемешивали смесь в течение 1 ч, после чего медленно добавляли йод (5,49 г, 21,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением светло-рыжеватого твердого вещества (4,38 г, 17,2 ммоль, выход 84%).

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 6,74 (дт, J=7,8, 0,9 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H). ¹⁹F-ЯМР (470 МГц, хлороформ-d) δ -94,00.

277В: 2,4-дифтор-3-йод-6-метилбензойная кислота.

Раствор диизопропиламина (4,16 мл, 29,2 ммоль) в 20 мл THF перемешивали при -75°C в атмосфере

азота. Медленно добавляли 2,5 М раствор BuLi в гексане (10,3 мл, 25,7 ммоль), и перемешивали смесь в течение 5 мин при к.т., после чего ее переносили через канюлю в находящийся при -75°C раствор 1,3-дифтор-2-йод-5-метилбензола (4,36 г, 17,2 ммоль) в THF (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч, добавляли диоксид углерода (6,04 г, 137 ммоль) (колотый сухой лед). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. при перемешивании. Смесь гасили добавлением воды и нейтрализовывали 60 мл 1 н водного HCl, а затем разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Водный слой четырежды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением темно-рыжеватого маслянистого вещества (3,59 г, 12,1 ммоль, выход 70% неочищ.). Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки в последующих стадиях.

277C: метил-2,4-дифтор-3-йод-6-метилбензоат.

К раствору 2,4-дифтор-3-йод-6-метилбензойной кислоты (3,59 г, 12,1 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (3,33 г, 24,1 ммоль), а затем MeI (1,13 мл, 18,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением рыжеватого маслянистого вещества. Полученное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, градиент 100% \rightarrow 40% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (2,67 г, 8,6 ммоль, выход 71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 6,96 (дд, $J=10,1, 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). ^{19}F -ЯМР (470 МГц, хлороформ-d) δ -111,06, -112,18.

MS ESI m/z 313,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

277D: метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифтор-6-метилбензоат.

В толстостенной бутылки емкостью 150 мл смесь метил-2,4-дифтор-3-йод-6-метилбензоата (825 мг, 2,64 ммоль), бис(пинаколато)дибора (839 мг, 3,30 ммоль), ацетата калия (778 мг, 7,93 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (97 мг, 0,132 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) (дегазированном азотом) перемешивали при 100°C . Спустя 1 ч, методом LCMS обнаруживается завершение реакции. К неочищенной реакционной смеси добавляли диоксан (2 мл), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (562 мг, 2,64 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (86 мг, 0,106 ммоль) и 2М водный K_3PO_4 (3,30 мл, 6,60 ммоль). После барботирования азотом в течение 5 мин, смесь перемешивали при 100°C в течение 11 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Методом TLC на силикагеле (80% EtOAc в гексане) обнаруживали полярное голубое пятно ($R_f \sim 0,2$) с небольшим растягиванием заднего края. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 100% гексаны \rightarrow 90% EtOAc в гексанах с получением целевого продукта (310 мг, 0,974 ммоль, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (дд, $J=6,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,94 (ддд, $J=10,1, 1,6, 0,8$ Гц, 1H), 6,71 (ддд, $J=6,9, 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,24 (д, $J=0,7$ Гц, 3H). ^{19}F -ЯМР (470 МГц, хлороформ-d) δ -110,53, -110,65.

MS ESI m/z 319,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

277E: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифтор-6-метилбензойная кислота.

К раствору метил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифтор-6-метилбензоата (310 мг, 0,974 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 2 М водный LiOH (1,95 мл, 3,90 ммоль) и MeOH (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли 1 н водный HCl (4 мл), и удаляли летучие вещества в условиях вакуума с получением рыжеватого твердого вещества (600 мг, 0,974 ммоль, предполагали выход 100% неочищ. с чистотой 60%). Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки в последующих стадиях.

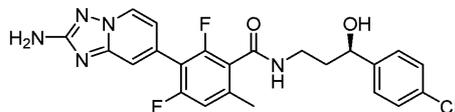
MS ESI m/z 305,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

277: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифтор-6-метилбензойной кислоты (40 мг, 0,079 ммоль), ВОР (52,3 мг, 0,118 ммоль), гидрохлорида (S)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (21 мг, 0,095 ммоль) и основания Хунига (0,069 мл, 0,39 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли небольшим количеством MeOH, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм \times 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода +10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% В, 14-54% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения, (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифтор-6-метилбензамида (28,4 мг, 0,060 ммоль, выход 76%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (дд, $J=6,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,36 (кв, $J=8,5$ Гц, 4H), 7,30 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=6,9, 1,8$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,28

(гепт, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,78 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H). ^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -115,16, -115,28.
MS ESI m/z 472,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 278: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифтор-6-метилбензамид.

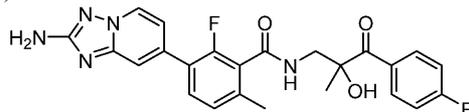


Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,4-дифтор-6-метилбензойной кислоты (40 мг, 0,079 ммоль), ВОР (52,3 мг, 0,118 ммоль), гидрохлорида (R)-3-амино-1-(4-хлорфенил)пропан-1-ола (21 мг, 0,095 ммоль) и основания Хунига (0,069 мл, 0,39 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли небольшим количеством MeOH, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% В, 14-54% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения, (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2,4-дифтор-6-метилбензамида (21,9 мг, 0,046 ммоль, выход 58%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 4H), 7,30 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=7,0$, 1,8 Гц, 1H), 4,63 (кв, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,29 (гепт, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,79 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H).

MS ESI m/z 472,4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 279: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метил-3-оксипропил)-6-метилбензамид.



279 А: 1-(4-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол.

В высушенной в печи круглодонной колбе емкостью 250 мл растворяли 4-фторбензальдегид (1,24 г, 9,99 ммоль) в THF (20 мл) с получением бесцветного раствора. При к.т. по каплям добавляли 0,5 М раствор проп-1-ен-2-илмагнийбромида в THF (22,0 мл, 11,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Слои разделяли. Органический слой сушили и концентрировали до получения неочищенного продукта в виде слегка рыжеватого маслянистого вещества (2,12 г, 9,99 ммоль, предполагали выход 100% неочищ.). Полученное вещество использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

279В: (4-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол.

В высушенной в печи круглодонной колбе емкостью 250 мл растворяли 1-(4-фторфенил)-2-метилпроп-2-ен-1-ол (831 мг, 5,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли m-CPBA (863 мг, 5,00 ммоль) а затем бикарбонат натрия (420 мг, 5,00 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром и водой. Слои разделяли. Органический слой трижды промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором. Органический раствор затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества (836 мг, выход 92% неочищ. после 2 стадий). Полученное вещество использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки.

279С: 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диол.

В толстостенном флаконе емкостью 20 мл объединяли (4-фторфенил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол (274 мг, 1,50 ммоль) и 7 М аммиак в MeOH (2,00 мл, 14,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. В течение 18 ч. Реакционную смесь затем нагревали при 65°C в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением неочищенного целевого продукта в виде слегка рыжеватого плотного маслянистого вещества (200 мг, 1,01 ммоль, выход 67%). Полученное вещество использовали в полученном виде без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 200,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

279D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамид.

Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензоата лития (58,4 мг, 0,200 ммоль), ВОР (133 мг, 0,300 ммоль), 3-амино-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1,2-диола (39,8 мг, 0,200 ммоль) и основания Хунига (0,140 мл, 0,800 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной

температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (0,062 г, 0,133 ммоль, выход 66%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

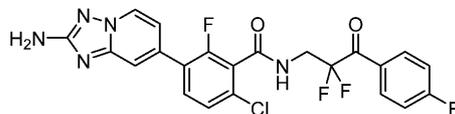
MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

279: смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-6-метилбензамида (0,062 г, 0,133 ммоль) и IBX (0,067 г, 0,239 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Смесь разбавляли небольшим количеством метанола и фильтровали с получением образца для очистки методом обращенно-фазовой препаративной HPLC. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 16% В, 16-46% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Тем самым получали 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метил-3-оксопропил)-6-метилбензамид (2,0 мг, 0,0043 ммоль, выход 3%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,57 (м, 2H), 8,27 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,55 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,28 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,04 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).

MS ESI m/z 466,2 (M+H)⁺

Пример 280: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2-фторбензамид.



280А: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-хлор-3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат: В толстостенном флаконе емкостью 1 жидк. унция раствор трет-бутил-(R)-(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-хлор-3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-карбамоил)-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (73,0 мг, 0,105 ммоль) и перйодинан Десс-Мартгина (134 мг, 0,316 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь наносили непосредственно на картридж с 4 г силикагеля и элюировали EtOAc. Целевые фракции объединяли и концентрировали до получения рыжеватого маслянистого вещества (68,6 мг, выход 94%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

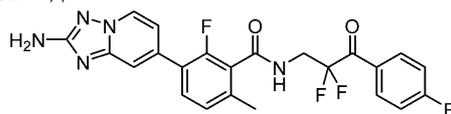
MS ESI m/z 692,6 (M+H)⁺

280: Раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(4-хлор-3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (68,6 мг, 0,099 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8 мл) обрабатывали TFA (500 мкл, 6,49 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в DMF, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2-фторбензамида (14,3 мг, 0,029 ммоль, выход 29%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (дд, J=13,5, 9,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,18 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 - 7,58 (м, 1H), 7,50 (дд, J=19,5, 9,9 Гц, 3H), 7,09 - 7,01 (м, 1H), 4,29 - 4,13 (м, 2H); ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -102,47, -103,90, -116,98.

MS ESI m/z 492,4 (M+H)⁺

Пример 281: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



281A: 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

К раствору 3-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (5,23 г, 22,4 ммоль) в DMF (30 мл) при к.т. добавляли НАТУ (10,5 г, 27,6 ммоль), а затем DIPEA (7,53 мл, 43,1 ммоль). Спустя 10 мин, к смеси добавляли 3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (3,54 г, 17,25 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 3 ч. Добавляли EtOAc, смесь промывали водой, и концентрировали органическую фазу в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (120 г, элюирование градиентом 100% → 100% EtOAc) с получением 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (6,80 г, 16,2 ммоль, выход 94%).

MS ESI m/z 422,3 (M+H)⁺

281B: трет-бутил-(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат: В толстостенный флакон загружали перемешивающий элемент, N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (307 мг, 0,667 ммоль), 3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метил-бензамид (233,7 мг, 0,556 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (27 мг, 0,033 ммоль), диоксан (2,8 мл) и 2 М водный раствор ортофосфата калия (0,834 мл, 1,67 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования струей азота. Флакон герметизировали, и перемешивали смесь при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т., смесь разбавляли EtOAc и водой, и разделяли слои. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (24 г), элюируя градиентом 100% → 50% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (336 мг, 0,498 ммоль, выход 90%) в виде слегка рыжеватого маслянистого вещества.

MS ESI m/z 674,4 (M+H)⁺

281C: трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат: В толстостенном флаконе емкостью 1 жидк. унция раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (89,0 мг, 0,132 ммоль) и перйодинана Десс-Мартина (84,0 мг, 0,198 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь наносили на картридж с 4 г силикагеля и элюировали EtOAc. Целевые фракции объединяли и концентрировали до получения рыжеватого маслянистого вещества (90 мг, 0,132 ммоль, выход 100% неочищ.) которое использовали непосредственно на следующей стадии.

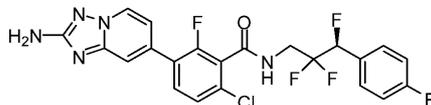
MS ESI m/z 672,3 (M+H)⁺

281: раствор трет-бутил-(трет-бутоксикарбонил)(7-(3-((2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (89,0 мг, 0,133 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) обрабатывали TFA (1,0 мл, 12 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в DMF, и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 14% В, 14-54% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2-фтор-6-метилбензамида (11,8 мг, 18 мкмоль, выход 14%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (т, J=6,3 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,60 (дд, J=9,5, 6,5 Гц, 1H), 7,48 (кв, J=9,7 Гц, 3H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,19 (тд, J=15,5, 6,1 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).

MS ESI m/z 472,2 (M+H)⁺

Пример 282: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамид.



282A: (R)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион.

К смеси (R)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (1,30 г, 6,34 ммоль) в ацетонитриле

(60 мл) добавляли фталевый ангидрид (1,15 г, 7,76 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума, остаток растворяли в толуоле (70 мл), обрабатывали 4Å молекулярными ситами и нагревали при 115°C в течение 8,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой Celite, и удаляли растворитель в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (40 г силикагеля, градиент 100% дихлорметан → 100% EtOAc). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением (R)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (1,68 г, 5,01 ммоль, выход 79%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 - 7,91 (м, 2H), 7,88 - 7,78 (м, 2H), 7,47 (дд, J=8,3, 5,4 Гц, 2H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 4,84 (дт, J=18,4, 4,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,13 (м, 2H), 3,80 (д, J=5,0 Гц, 1H).

282B: (S)-2-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион.

К суспензии (R)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (1,60 г, 4,77 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли DAST (3,2 мл, 24 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и разбавляли дихлорметаном (175 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл), соевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (120 г силикагеля, градиент 100% дихлорметан → 100% EtOAc). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением (R)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-диона (406 мг, 1,21 ммоль, выход 25%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 - 7,91 (м, 2H), 7,88 - 7,78 (м, 2H), 7,47 (дд, J=8,3, 5,4 Гц, 2H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 4,84 (дт, J=18,4, 4,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,13 (м, 2H), 3,80 (д, J=5,0 Гц, 1H). ¹⁹F-ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -110,69 - -111,96 (м, 1F), -115,31 - -116,56 (м, 1F), -191,69 (ддд, J=44,5, 10,6, 8,5 Гц, 1F)

282C: (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин: К суспензии (S)-2-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (406 мг, 1,20 ммоль) в этаноле добавляли 50-60% гидразингидрат (1,00 мл, 17,5 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этанолом (3 мл), полученный белый осадок отфильтровывали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток обрабатывали дихлорметаном, и отфильтровывали полученный белый осадок. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (229 мг, 1,11 ммоль, выход 92%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 (дд, J=8,0, 5,6 Гц, 2H), 7,13 (т, J=8,6 Гц, 2H), 5,79 - 5,57 (м, 1H), 3,32 - 3,00 (м, 2H), 1,50 - 1,18 (м, 2H).

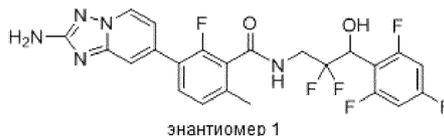
MS ESI m/z 207,8 (M+H)⁺

282: к раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (20 мг, 0,065 ммоль), (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амины (15 мг, 0,072 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (35 мкл, 0,20 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (40 мг, 0,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток, а затем смесь фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 19% B, 19-59% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения, (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамида (22,3 мг, 0,045 ммоль, выход 69%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,46 (м, 4H), 7,33 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,18 - 5,88 (м, 3H), 4,05 - 3,84 (м, 2H).

MS ESI m/z 496,0, 497,9 (M+H)⁺

Пример 283: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



283A: этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропаноат.

В сухую трехгорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота добавляли цинк (2,50 г, 38,2 ммоль) и безводный THF (100 мл). Реакционную смесь продували азотом, помещали в масляную баню при 75°C и медленно обрабатывали этилбромдифторацетатом (4,42 мл, 34,5 ммоль) в течение 3-4 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин, затем обрабатывали 2,4,6-трифторбензальдегидом (5,00 г, 31,2 ммоль) и нагревали при 75°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой Celite, и упаривали фильтрат досуха в условиях вакуума. Остаток повторно растворяли в этилацетате и промывали 1 н водным HCl (2×20 мл), соевым раствором

(1×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флэш-хроматографии (80 г силикагеля, градиент 100% гексаны → 100% этилацетат) с получением этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропаноата (4,61 г, 16,2 ммоль, выход 52%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,76 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,52 (ддд, J=19,5, 11,1, 5,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,34 (м, 2H), 3,19 (дт, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

283B: 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропанамид.

К раствору этил-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропаноата (2,60 г, 9,15 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 7 М аммиак в метаноле (6,80 мл, 47,6 ммоль), и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 195 мин. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропанамид (2,17 г, 8,51 ммоль, выход 93%), который использовали без очистки в последующих стадиях.

MS ESI m/z 253,85 (M-H)⁻

283C: 3-амино-2,2-дифтор-1-(2,4,6-трифторфенил)пропан-1-ол.

К раствору 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропанамид (1,26 г, 4,94 ммоль) в безводном THF (15 мл) добавляли 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (7,50 мл, 15,0 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением метанола (30 мл), перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и удаляли летучие вещества в условиях вакуума. Остаток повторно растворяли в метаноле (35 мл) и снова упаривали досуха с получением 3-амино-2,2-дифтор-1-(2,4,6-трифторфенил)пропан-1-ола (1,22 г, 5,0 ммоль, количественный выход).

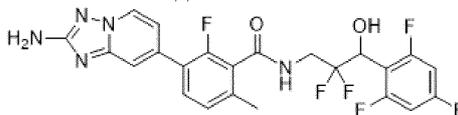
MS ESI m/z 241,85 (M+H)⁺

283: в сухой реакционный флакон добавляли 3-(2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (200 мг, 0,518 ммоль), 3-амино-2,2-дифтор-1-(2,4,6-трифторфенил)пропан-1-ол (135 мг, 0,560 ммоль), безводный CH₂Cl₂ и N,N-диизопропилэтиламин (450 мкл, 2,58 ммоль). Реакционную смесь кратко продували азотом, затем обрабатывали BOP (300 мг, 0,678 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под мягкой струей азота, повторно растворяли остаток в метаноле (2 мл), обрабатывали 4 н HCl в диоксане (4,0 мл, 16 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 90 мин. Реакционную смесь дополнительно обрабатывали 4 н HCl в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 3,5 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума и очищали неочищенное вещество методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 12% B, 12-52% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Выделенный тем самым рацемат в дальнейшем подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 1500 мкл, 10,6 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамида (28,5 мг, 0,0560 ммоль, э.и. >95%, выход 34%) в виде элюируемого первым изомера. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28 - 7,12 (м, 3H), 7,05 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 5,35 -5,17 (м, 1H), 4,09 - 3,88 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

MS ESI m/z 510,3 (M+H)⁺

Пример 284: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



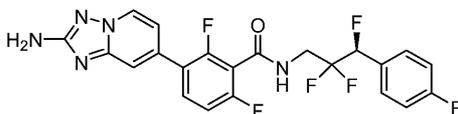
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-(2,4,6-трифторфенил)пропил)-2-фтор-6-метилбензамида (29,2 мг, 0,057 ммоль, э.и. >95%, выход 35%) получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в примере 283. Абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,58 (ушир. т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 - 7,11 (м, 3H), 7,09 - 6,99 (м, 1H), 5,32 - 5,16 (м, 1H), 4,11 - 3,89 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

MS ESI m/z 510,3 (M+H)⁺

Пример 285: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамид.



285A: 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойная кислота.

К раствору N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,80 г, 3,91 ммоль), 3-бром-2,6-дифторбензойной кислоты (1,11 г, 4,69 ммоль) и 2 М водного раствора ортофосфата калия (9,78 мл, 19,5 ммоль) в диоксане (19,5 мл) добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,127 г, 0,196 ммоль). Реакционную смесь хорошо продували азотом и нагревали при 60°C в течение 5 ч. Неочищенную смесь подкисляли добавлением уксусной кислоты (2,24 мл, 39,1 ммоль), концентрировали нанесением на Celite и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (80 г силикагеля, градиент 100% дихлорметан → 50% EtOAc/дихлорметан). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты (1,50 г, 3,06 ммоль, выход 78%).

MS ESI m/z 491,1 (M+H)⁺

285B: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойная кислота.

К раствору 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты (1,27 г, 2,58 ммоль) в дихлорметане добавляли TFA (6,46 мл, 84,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в условиях вакуума с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты (0,50 г, 1,7 ммоль, выход 67%), которую использовали без дополнительной очистки.

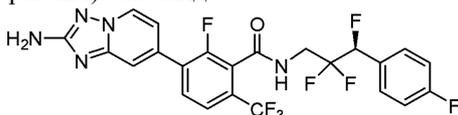
MS ESI m/z 290,8 (M+H)⁺

285: в сухой реакционный флакон добавляли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойную кислоту (20 мг, 0,069 ммоль), (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин (15 мг, 0,072 ммоль), DMF (1,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (35 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, обрабатывали BOP (40 мг, 0,090 ммоль) и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 3,5 суток. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 17% В, 17-57% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центростремительного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамида (14,8 мг, 0,0310 ммоль, выход 45%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,89 - 7,72 (м, 1H), 7,63 - 7,46 (м, 3H), 7,33 (ушир. т, J=8,7 Гц, 3H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,18 - 5,87 (м, 3H), 4,08 - 3,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 480,0 (M+H)⁺

Пример 286: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-6-(трифторметил)бензамид.



286A: 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-трифторметилбензойная кислота.

К раствору N,N-бис-Вос-2-амино-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2,00 г, 4,34 ммоль), 3-бром-2-фтор-6-(трифторметил)бензойной кислоты (1,30 г, 4,53 ммоль) и 2,0 М ацетата калия в воде (6,62 мл, 13,3 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (350 мг, 0,429 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и нагревали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь дополнительно обрабатывали 3-бром-2-фтор-6-(трифторметил)-бензойной кислотой (200 мг, 0,697 ммоль) и дополнительным количеством катализатора (50 мг, 0,060 ммоль), продували азотом и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума, и разбавляли полученный остаток этилацетатом

(750 мл) и водой (50 мл). Водный слой корректировали до pH=4 и промывали этилацетатом (1×125 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), соевым раствором (2×15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (20 г силикагеля, градиент 100% дихлорметан → 35% 1:1 метанол/дихлорметан), содержащий чистый продукт фракции объединяли и концентрировали с получением 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-трифторметилбензойной кислоты (3,53 г, выход >100%), которую использовали без дополнительной очистки.

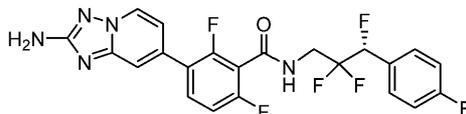
MS ESI m/z 541 (M+H)⁺

286: к раствору 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-трифторметилбензойной кислоты (25 мг, 0,046 ммоль), (S)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (14 мг, 0,068 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (35 мкл, 0,20 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли BOP (40 мг, 0,090 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5,5 ч. Летучие вещества удаляли под мягкой струей азота, неочищенный продукт растворяли в метаноле (800 мл), обрабатывали 4,0 М раствором хлороводорода в 1,4-диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 22% В, 22-62% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-6-(трифторметил)бензамида (9,2 мг, 0,017 ммоль, выход 36%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,65 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,83 - 7,70 (м, 1H), 7,63 - 7,48 (м, 3H), 7,33 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 6,04 - 5,83 (м, 1H), 4,03 - 3,80 (м, 2H)

MS ESI m/z 529,9 (M+H)⁺

Пример 287: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамид.



287A: (S)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион.

Следуя методике, описанной в Примере 282A, но используя (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (1,30 г, 6,34 ммоль) в качестве исходного вещества, получали (S)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион (1,72 г, 5,00 ммоль, 81%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 - 7,89 (м, 2H), 7,82 (дд, J=5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,48 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 2H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,84 (дт, J=18,5, 4,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,14 (м, 2H), 3,79 (д, J=5,0 Гц, 1H).

MS ESI m/z 333,9 (M-H)⁻

287B: (R)-2-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион.

Следуя методике, описанной в Примере 282B, но используя (S)-2-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)изоиндолин-1,3-дион (1,72 г, 5,13 ммоль) в качестве исходного вещества, получали (R)-2-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (255 мг, 0,756 ммоль, выход 15%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,98 - 7,86 (м, 2H), 7,84 - 7,73 (м, 2H), 7,49 (дд, J=8,4, 5,4 Гц, 2H), 7,19 - 7,10 (м, 2H), 5,72 - 5,53 (м, 1H), 4,40 - 4,17 (м, 2H).

287C: (R)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин.

Следуя методике, описанной в примере 282C, но используя (R)-2-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-изоиндолин-1,3-дион (500 мг, 1,48 ммоль) в качестве исходного вещества, получали (R)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амин (304 мг, 1,47 ммоль, выход 99%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 (дд, J=8,4, 5,4 Гц, 2H), 7,19 - 7,08 (м, 2H), 5,81 - 5,57 (м, 1H), 3,30 - 3,02 (м, 2H).

MS ESI m/z 207,9 (M+H)⁺

287: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамид.

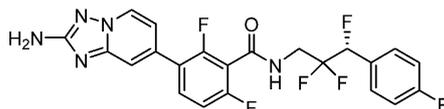
К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты (15,2 мг, 0,0520 ммоль), (R)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (11,8 мг, 0,0570 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (40 мкл, 0,23 ммоль) в DMF (750 мкл) добавляли BOP (37 мг, 0,084 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в те-

чение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 2 0 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2,6-дифтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамида (12,4 мг, 0,0260 ммоль, выход 49%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (ушир. т, J=5,9 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,89 - 7,68 (м, 1H), 7,63 - 7,46 (м, 3H), 7,33 (ушир. т, J=8,8 Гц, 3H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,16 - 5,89 (м, 3H), 4,08 - 3,80 (м, 2H).

MS ESI m/z 480,0 (M+H)⁺

Пример 288: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)бензамид.

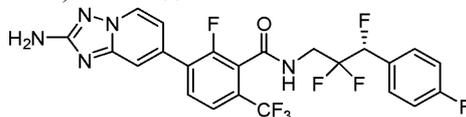


К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (17 мг, 0,055 ммоль), (R)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (12,8 мг, 0,0620 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (40 мкл, 0,23 ммоль) в DMF (750 мкл) добавляли ВОР (37 мг, 0,084 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)-пропил)бензамида (17,4 мг, 0,0350 ммоль, выход 63%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,47 (м, 4H), 7,34 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,15 - 5,90 (м, 3H), 4,03 - 3,81 (м, 2H).

MS ESI m/z 495,9, 497,9 (M+H)⁺

Пример 289: (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-6-(трифторметил)бензамид.

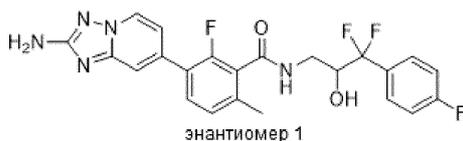


К раствору 3-(2-(ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-трифторметилбензойной кислоты (30 мг, 0,056 ммоль), (R)-2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-амина (12,8 мг, 0,0620 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (40 мкл, 0,23 ммоль) в DMF (750 мкл) добавляли ВОР (37 мг, 0,084 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли под мягкой струей азота и остаток растворяли в метаноле (500 мкл), обрабатывали 4 M HCl в диоксане (1,5 мл, 6 ммоль) и нагревали при 65°C в течение 18 ч. Неочищенный остаток очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 20% В, 20-60% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученное вещество в дальнейшем очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 18% В, 18-58% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(2,2,3-трифтор-3-(4-фторфенил)пропил)-6-(трифторметил)бензамида (10,7 мг, 0,0200 ммоль, выход 36%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,31 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,69 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,04 - 7,88 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (ушир. дд, J=7,8, 5,7 Гц, 2H), 7,34 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,17 - 7,07 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,12 - 5,87 (м, 1H), 4,05 - 3,81 (м, 2H).

MS ESI m/z 530,0 (M+H)⁺

Пример 290: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



290A: этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетат.

Смесь 1-фтор-4-йодбензола (7,95 мл, 68,9 ммоль), этил-2-бром-2,2-дифторацетата (8,84 мл, 68,9 ммоль) и меди (11,4 г, 179 ммоль) в DMSO (172 мл) нагревали в масляной бане при 70°C в течение 12 ч. Добавляли воду, и экстрагировали водный слой эфиром (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях вакуума с получением неочищенного этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетата (13,0 г, 59,6 ммоль, выход 86%). Полученный продукт использовали непосредственно в последующих стадиях без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,66 - 7,61 (м, 3H), 7,22 - 7,11 (м, 2H), 4,33 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 - 1,29 (м, 3H).

290B: 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ол.

К раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетата (0,500 г, 2,29 ммоль) в метаноле (5,73 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (0,130 г, 3,44 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 мин, а затем при к.т. в течение 30 мин. Метанол удаляли в условиях вакуума, и добавляли 1 н водный HCl. Водный слой экстрагировали эфиром (×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях вакуума с получением 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ола (0,350 г, 1,99 ммоль, выход 87%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 - 7,51 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,99 (ушир. т, J=13,1 Гц, 2H), 1,95 (ушир. с, 1H).

290C: 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетальдегид.

К раствору оксалилхлорида (239 мкл, 2,73 ммоль) в DCM (9 мл) при -78°C добавляли DMSO (403 мкл, 5,68 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 20 мин. Раствор 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ола (400 мг, 2,27 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли к реакционной смеси, и перемешивали полученную смесь при -78°C в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (1,42 мл, 10,2 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли воду, и экстрагировали водный слой DCM (×3). Тем самым получали неочищенный 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетальдегид (0,35 г, 2,0 ммоль, выход 89%). Это вещество сразу использовали на следующей стадии в полученном виде.

290D: 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ол.

Смесь 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетальдегида (240 мг, 1,38 ммоль), нитрометана (221 мкл, 4,14 ммоль) и карбоната калия (57,1 мг, 0,414 ммоль) в THF (4,6 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC на силикагеле (толщина 0,50 мм), элюируя 30% этилацетатом в гексанах с получением 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ола (60 мг, 0,255 ммоль, выход 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,56 (дд, J=8,6, 5,1 Гц, 2H), 7,20 (т, J=8,3 Гц, 2H), 4,85 - 4,70 (м, 2H), 4,60 - 4,54 (м, 1H), 2,83 - 2,70 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 234,05 (M+H)⁺

290E: 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ол.

Смесь 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ола (260 мг, 1,11 ммоль) и 10% палладированного угля (118 мг, 0,111 ммоль) в MeOH (3,7 мл) перемешивали при к.т. в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение 12 ч. После фильтрования и упаривания неочищенный 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ол (230 мг, 1,12 ммоль, выход 100%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS ESI/APCI m/z 205,75 (M+H)⁺

290F: 3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.

В реакционном флаконе емкостью 20 мл объединяли 3-(N,N-бис-Вос-2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (156 мг, 0,322 ммоль), 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ол (60 мг, 0,292 ммоль), BOP (155 мг, 0,351 ммоль) и диизопропилэтиламин (153 мкл, 0,877 ммоль) в DCM (2,9 мл) с получением коричневого раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле. Прозрачные фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-(2-N,N-бис-Вос-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (117 мг, 0,174 ммоль, выход 59%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 5,2 Гц, 2H), 7,49 - 7,44 (м, 1H), 7,26 - 7,14 (м, 1H), 6,31 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 4,26 (ушир. дд, J=13,4, 7,9 Гц, 1H), 4,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,00 (ддд, J=14,3, 7,0, 3,2 Гц, 1H), 3,57 (ддд, J=13,9, 8,5, 5,3 Гц, 3H), 3,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,53 - 1,50 (м, 20H), 0,86 (ушир. с, 1H).

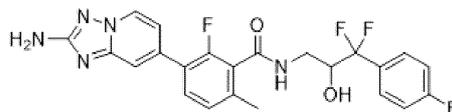
LC/MS ESI/APCI m/z 674,10 (M+H)⁺

290: во флаконе объединяли 3-(2-N,N-бис-Вос-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (117 мг, 0,174 ммоль) и 4 М раствор хлороводорода в диоксане (434 мкл, 1,74 ммоль) в диоксане (347 мкл) с получением рыжеватого раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали в условиях вакуума. Выделенный 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (49,1 мг, 0,104 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral AD, 4,6×100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC колонка: Chiral AD, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% IPA + 0,1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 3000 мкл, 49,1 мг растворяли в 9 мл MeOH/ACN. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (11,1 мг, 0,023 ммоль, э.и. >95%, выход 14%). Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,33 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,12 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,17 - 4,07 (м, 1H), 3,13 - 3,06 (м, 1H), 2,30 (с, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 474,12 (M+H)⁺

Пример 291: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



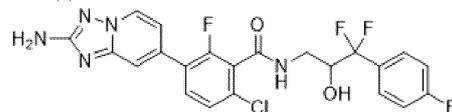
энантиомер 2

Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (9,9 мг, 0,021 ммоль, выход 12%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 290.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,33 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,13 (ушир. с, 1H), 3,66 - 3,50 (м, 1H), 3,19 - 3,04 (м, 1H), 2,30 (с, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 474,12 (M+H)⁺

Пример 292: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипропан-2-ил)-6-метилбензамид.



энантиомер 1

292A: этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетат.

Суспензию этил-2-бром-2,2-дифторацетата (7,74 мл, 60,4 ммоль), 1-фтор-4-йодбензола (13,4 г, 60,4 ммоль) и меди (9,97 г, 157 ммоль) в DMSO (151 мл) нагревали при 75°C в течение 12 часов. Добавляли воду, и трижды экстрагировали водный слой эфиром. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетата (12,0 г, 55,0 ммоль, выход 91%). Это вещество не было чистым, но использовалось в последующих стадиях без дополнительной очистки.

292B: 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ол.

К раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетата (5,67 г, 26,0 ммоль) в эфире (65,0 мл) при 0°C порциями добавляли алюмогидрид лития (1,48 г, 39,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 мин. добавляли декагидрат сульфата натрия, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре до формирования белой суспензии. Реакционную смесь фильтровали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ола (3,00 г, 17,0 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 - 7,50 (м, 2H), 7,20 - 7,10 (м, 2H), 3,99 (тд, J=13,2, 6,9 Гц, 2H), 2,07 (ушир. с, 1H).

292C: 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетальдегид.

К раствору оксалилхлорида (0,590 мл, 6,74 ммоль) в DCM (22,5 мл) при -78°C добавляли DMSO (0,997 мл, 14,1 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 20 мин. Раствор 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)этан-1-ола (0,990 г, 5,62 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли к реакционной смеси, и перемешивали полученную смесь при -78°C в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (3,53 мл, 25,3 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли воду, и трижды экстрагировали водный слой DCM. Полученный тем самым неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

292D: 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ол.

Смесь 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетальдегида (0,98 г, 5,63 ммоль), нитрометана (0,452 мл, 8,44 ммоль) и карбоната калия (0,156 г, 1,13 ммоль) в THF (18,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной TLC на силикагеле (толщина 0,50 мм), элюируя 30% этилацетатом в гексанах с получением 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ола (412 мг, 1,75 ммоль, выход 31%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,56 (дд, J=8,6, 5,1 Гц, 2H), 7,20 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,88 - 4,77 (м, 1H), 4,72 (дд, J=13,9, 2,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,50 (м, 1H), 2,85 (ушир. с, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z: 234,05 (M-H)-

292E: 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ол: Смесь 1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-нитропропан-2-ола (412 мг, 1,75 ммоль) и 10% палладированного угля (186 мг, 0,175 ммоль) в MeOH (5,8 мл) гидрировали подаваемым из баллона водородом (1 атм) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite с получением 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ола (335 мг, 1,63 ммоль, выход 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Полученное вещество использовали в последующих стадиях без дополнительной очистки.

LC/MS ESI/APCI m/z 205,80 (M+H)⁺

292F: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фторбензамид.

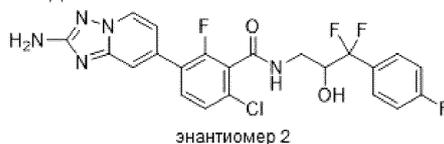
Смесь 3-амино-1,1-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-2-ола (100 мг, 0,487 ммоль), 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (149 мг, 0,487 ммоль), ВОР (237 мг, 0,536 ммоль) и диизопропилэтиламина (128 мкл, 0,731 ммоль) в DMF (2,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фторбензамида (78 мг, 0,158 ммоль, выход 32%).

292: выделенный рацемический 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фторбензамид (78 мг, 0,158 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC) аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 60% CO₂/40% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 300 мкл, 78 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3,3-дифтор-3-(4-фторфенил)-2-гидроксипропил)-2-фторбензамида (21,2 мг, 0,043 ммоль, э.и. >95%, выход 27%): Относительную и абсолютную стереохимию не определяли.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (ушир. т, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,11 (ушир. с, 1H), 3,63 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 3,45 (ушир. с, 1H), 3,11 - 3,00 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 494,05 (M+H)⁺

Пример 293: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипропан-2-ил)-6-метилбензамид.



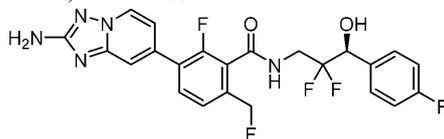
Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-(1-фтор-4-(4-фторфенил)-4-гидроксипропан-2-ил)-6-метилбензамида (21,7 мг, 0,044 ммоль, выход 27%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, опи-

санной в примере 292.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (т, J=6,5 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,10 (ушир. с, 1H), 3,63 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 3,46 (ушир. д, J=15,9 Гц, 1H), 3,11 - 2,99 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 494,28 (M+H)⁺

Пример 294: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(фторметил)бензамид.



294A: (4-бром-3-фторфенил)метанол.

К раствору 4-бром-3-фторбензальдегида (4,00 г, 19,7 ммоль) в метаноле (39,4 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (0,745 г, 19,7 ммоль), и затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Метанол удаляли в условиях вакуума, добавляли воду, и трижды экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением (4-бром-3-фторфенил)метанола (3,86 г, 18,8 ммоль выход, 96%) в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно в последующей реакции фторирования.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (дд, J=8,1, 7,2 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 7,04 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 4,69 (д, J=4,9 Гц, 2H), 1,83 (ушир. д, J=5,0 Гц, 1H).

294B: 1-бром-2-фтор-4-(фторметил)бензол.

При 0°C к (4-бром-3-фторфенил)-метанолу (3,86 г, 18,8 ммоль) по каплям добавляли DAST (2,74 мл, 20,7 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду со льдом, и добавляли эфир. Водный слой трижды экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% этилацетатом в гексанах с получением 1-бром-2-фтор-4-(фторметил)бензола (2,00 г, 9,66 ммоль, выход 51%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,65 - 7,54 (м, 1H), 7,17 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,45 - 5,30 (м, 2H).

294C: 3-бром-2-фтор-6-(фторметил)бензойная кислота.

В круглодонной колбе емкостью 100 мл объединяли 1-бром-2-фтор-4-(фторметил)бензол (0,5 г, 2,415 ммоль) и THF (12,1 мл) с получением оранжевого раствора. Раствор охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом в ацетоне. По каплям добавляли 1-бром-2-фтор-4-(фторметил)бензол (0,500 г, 2,42 ммоль). В процессе добавления раствор менял цвет с оранжевого на темно-зеленый. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, а затем гасили добавлением сухого льда. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Формировался оранжевый осадок. Реакционную смесь разбавляли в эфире и трижды экстрагировали 1 М гидроксидом натрия. Водный слой подкисляли добавлением концентрированной соляной кислоты и трижды обратно экстрагировали введением в эфир. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Продукт концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3-бром-2-фтор-6-(фторметил)бензойной кислоты (424 мг, 1,69 ммоль, выход 70%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (дд, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,70 - 5,58 (м, 2H).

LC/MS ESI/APCI m/z 248,65 (M-H)⁻

294D: (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(фторметил)бензамид.

В реакционный флакон емкостью 20 мл добавляли (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (103 мг, 0,504 ммоль), 3-бром-2-фтор-6-(фторметил)бензойную кислоту (115 мг, 0,458 ммоль), WOP (243 мг, 0,550 ммоль) и DIPEA (240 мкл, 1,37 ммоль) в DCM (2,3 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно методом флэш-хроматографии на силикагеле. Содержащие продукт фракции собирали и концентрировали с получением (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(фторметил)бензамида (158 мг, 0,361 ммоль, выход 79%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 5,7 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,10 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,59 (ушир. с, 1H), 5,69 - 5,45 (м, 2H), 4,92 (дт, J=19,0, 4,3 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (м, 1H), 4,01 (ушир. д, J=4,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,59 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 437,85 (M+H)⁺

294E: 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин.

В круглодонной колбе емкостью 250 мл объединяли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (5,00 г, 23,5 ммоль), ацетат калия (6,91 г, 70,4 ммоль), бис(пинаcolato)дйбор (8,94 г, 35,2 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,958 г, 1,173 ммоль) в 1,4-диоксане (117 мл) с получением оранжевого раствора. Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Реакционную колбу оснащали обратным холодильником и нагревали до 100°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, методом LC/MS обнаруживали завершение реакции. Тем самым получали неочищенный 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (6,10 г, 23,5 ммоль, предполагали выход 100%) который использовали в виде неочищенной смеси в последующих реакциях в полученном виде.

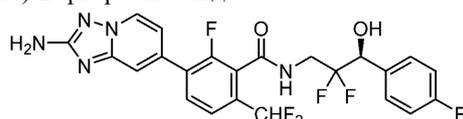
LC/MS(ESI/APCI) m/z 178,95 [M+H]⁺

294: в реакционной флакон емкостью 20 мл загружали 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (47,6 мг, 0,183 ммоль) в виде неочищенной реакционной смеси, (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(фторметил)бензамид (80,0 мг, 0,183 ммоль), 2 М водный ортофосфат калия (274 мкл, 0,548 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-DCM (7,45 мг, 9,13 мкмоль) с получением коричневой суспензии. Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Реакционный флакон герметизировали и нагревали до 100°C на теплообменнике в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота и разбавляли введением в этилацетат. Раствор в этилацетате фильтровали через слой Celite и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Продукт разбавляли DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE перед очисткой. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 11% В, 11-51% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(фторметил)бензамида (35 мг, 0,071 ммоль, выход 39%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,64 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,78 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 3H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 7,07 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 6,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 5,57 - 5,42 (м, 2H), 5,00 - 4,88 (м, 1H), 3,88 (ушир. с, 2H).

LC/MS ESI/APCI m/z 492,01 (M+H)⁺

Пример 295: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(диформетил)-2-фторбензамид.



295A: 1-бром-4-(диформетил)-2-фторбензол.

К 4-бром-3-фторбензальдегиду (7,57 г, 37,3 ммоль) по каплям добавляли DAST (4,93 мл, 37,3 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь вливали в воду со льдом, и добавляли эфир. Водный слой трижды экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% этилацетатом в гексанах, с получением 1-бром-4-(диформетил)-2-фторбензола (3,50 г, 15,6 ммоль, выход 42%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (дд, J=8,0, 7,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,77 - 6,45 (т, J=50 Гц, 1H).

295B: 3-бром-6-(диформетил)-2-фторбензойная кислота.

В круглодонной колбе емкостью 100 мл объединяли 2 М раствор диизопропиламида лития в THF (1,22 мл, 2,44 ммоль) и THF (11,1 мл) с получением оранжевого раствора. Раствор охлаждали до -78°C на бане с сухим льдом в ацетоне. По каплям добавляли раствор 1-бром-4-(диформетил)-2-фторбензола (0,500 г, 2,22 ммоль) в THF. В процессе добавления раствор изменял цвет с оранжевого на темно-зеленый. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C. Для гашения реакции добавляли сухой лед. В процессе добавления сухого льда выделялся газ, и раствор становился светло-оранжевым. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Осадок формировался в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли эфиром и трижды экстрагировали 1 М водным гидроксидом натрия. Объединенные водные слои подкисляли добавлением концентрированной соляной кислоты. Водную смесь трижды обратно экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Объединенные органические слои кон-

центрировали в условиях пониженного давления с получением 3-бром-6-(дифторметил)-2-фторбензойной кислоты (299 мг, 1,11 ммоль, выход 50%) в виде маслянистого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,90 - 7,80 (м, 1H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,25 - 6,98 (м, 1H).

295С: (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметил)-2-фторбензамид.

В реакционном флаконе емкостью 10 мл объединяли (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (137 мг, 0,669 ммоль), 3-бром-6-(дифторметил)-2-фторбензойную кислоту (150 мг, 0,558 ммоль), ВОР (296 мг, 0,669 ммоль) и DIPEA (292 мкл, 1,67 ммоль) в DCM (2,8 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметил)-2-фторбензамида (137 мг, 0,300 ммоль, выход 54%).

LC/MS ESI/APCI m/z 455,90 (M+H)⁺

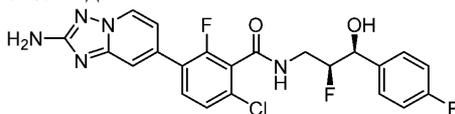
¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,81 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 3H), 7,21 - 6,96 (м, 3H), 6,52 (ушир. с, 1H), 4,93 (дт, J=18,9, 4,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (м, 1H), 3,86 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,71 - 3,61 (м, 1H).

295: в реакционный флакон емкостью 20 мл загружали 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (78,8 мг, 0,303 ммоль) в виде неочищенной смеси, (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметил)-2-фторбензамид (138 мг, 0,303 ммоль), 2 M водный ортофосфат калия (413 мкл, 0,826 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-DCM (11,2 мг, 0,014 ммоль). Реакционную смесь трижды дегазировали путем вакуумирования/обратного заполнения азотом. Реакционную смесь нагревали до 80°C на теплообменнике и перемешивали в течение ночи. Методом LC/MS обнаруживали расходование исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт концентрировали под мягкой струей азота и разбавляли этилацетатом. Смесь фильтровали через слой Celite и дополнительно промывали этилацетатом. Раствор в этилацетате концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 13% В, 13-53% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметил)-2-фторбензамида (75,3 мг, 0,148 ммоль, выход 53%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (ушир. с, 1H), 8,63 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (ушир. т, J=7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51 - 7,42 (м, 2H), 7,20 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,12 - 6,85 (м, 2H), 4,91 (ушир. д, J=15,4 Гц, 1H), 3,93 - 3,79 (м, 2H), -0,01 (д, J=4,5 Гц, 1H) (пик одного протона маскировался пиком воды).

LC/MS ESI/APCI m/z 510,01 (M+H)⁺

Пример 296: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.



296А: этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноат.

Смесь этил-2-хлор-2-фторацетата (5,14 мл, 44,3 ммоль), 4-фторбензальдегида (4,32 мл, 40,3 ммоль) и цинка (3,69 г, 56,4 ммоль) в DMF (101 мл) нагревали при 80°C на масляной бане в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и добавляли 1 н водный HCl. Водный слой экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в гексанах с получением этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (2,00 г, 8,69 ммоль, выход 22%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,44 - 7,37 (м, 2H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 5,19 - 5,10 (м, 1H), 5,09 - 4,94 (м, 1H), 4,30 - 4,18 (м, 2H), 2,88 - 2,66 (м, 1H), 1,29 - 1,21 (м, 3H).

296В: 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамид.

К раствору этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (850 мг, 3,69 ммоль) в метаноле (9,2 мл) при комнатной температуре добавляли 7 M аммиак в метаноле (2,64 мл, 18,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (750 мг, 3,73 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали без дополнительной очистки.

LC/MS ESI/APCI m/z 200,10 (M-H)⁻

296C: 3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол.

К раствору 2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (810 мг, 4,03 ммоль) в THF (8,05 мл) добавляли 2,0 М комплекса боран-метилсульфид в THF (6,04 мл, 12,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения добавляли метанол, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Метанол удаляли в условиях вакуума, и трижды подвергали остаток азеотропной перегонке с метанолом для удаления В(ОН)₃ с получением 3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (760 мг, 4,06 ммоль, выход 100%) в виде твердого вещества. Полученное вещество использовали непосредственно в последующих стадиях без дополнительной очистки.

LC/MS ESI/APCI m/z 187,85 (M+H)⁺

296D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.

В сухую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере азота добавляли 3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (250 мг, 1,34 ммоль), 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (400 мг, 1,30 ммоль), дихлорметан (8 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (350 мкл, 2,00 ммоль). Реакционную смесь кратко продували азотом, затем обрабатывали BOP (635 мг, 1,44 ммоль), затем сосуд герметизировали, и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенный продукт повторно растворяли в 4 мл DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% В, 8-38% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Путем очистки получали две отдельные энантиомерные смеси 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-(2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида. Изолят, элюируемый первым при препаративном обращенно-фазовом разделении, представлял собой рацемат 296D-01 (133,4 мг, 0,28 ммоль, выход 22%). Изолят, элюируемый вторым при препаративном обращенно-фазовом разделении, представлял собой рацемат 296D-02 (112,1 мг, 0,24 ммоль, выход 18%).

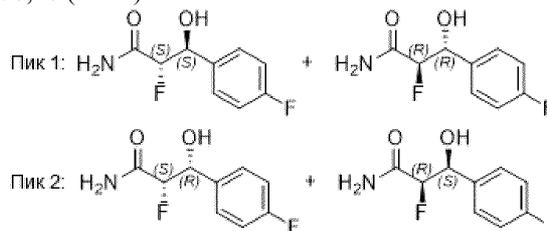
296D-01: LC/MS ESI/APCI m/z 475,96 (M+H)⁺

296D-02: LC/MS ESI/APCI m/z 475,99 (M+H)⁺

296: изолят 296D-01 (119 мг, 0,25 ммоль) подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 600 мкл, 133,4 мг растворяли в 3 мл DMSO. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (46,4 мг, 0,098 ммоль, э.и. >95%, выход 39%). Точную (2S,3S) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания в сравнении с референсным веществом. Стандартное референсное вещество (SRM) синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, подтвержденной методом рентгенокристаллографии, как описано в разделе Промежуточные соединения 296-SRM-A - 296-SRM-D

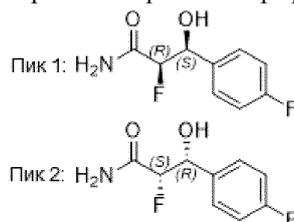
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,42 (м, 4H), 7,20 (т, J=9,0 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,86 - 4,77 (м, 1H), 4,64 - 4,58 (м, 1H), 4,73 - 4,56 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 476,16 (M+H)⁺



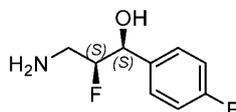
Промежуточные соединения 296-SRM-A: рацемическая смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и рацемическая смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида: К раствору этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (получение, как

описано в 296А) (2,00 г, 8,69 ммоль) в метаноле (21,7 мл) при к.т. добавляли 7 М аммиак в метаноле (6,21 мл, 43,4 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 ч. Это вещество очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (колонка=Waters Sunfire Prep C18 OBD, 50×250 мм, частицы 10 мкм, растворитель А=95% вода, 5% ацетонитрил, 10 мМ ацетат аммония, растворитель В=5% вода, 95% ацетонитрил, 10 мМ ацетат аммония, скорость потока =100 мл/мин, элюирование: градиент 0-30% В в течение 25 мин) с получением двух отдельных пиков. Элюируемый первым пик концентрировали с получением рацемической смеси (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (0,67 г, 3,33 ммоль, выход 38%) в виде белого порошка, и элюируемый вторым пик концентрировали с получением рацемической смеси (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (0,70 г, 3,48 ммоль, выход 40%) в виде белого порошка. Стереохимию обоих изолятов определяли методом рентгенокристаллографии.



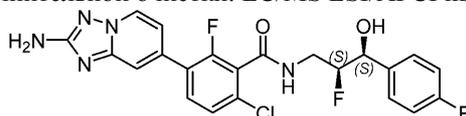
Промежуточные соединения 296-SRM-B: (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида.

Рацемическую смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (640 мг, 3,18 ммоль) разделяли на два отдельных изомера методом препаративной хиральной SFC. Аппарат: PIC Prep SFC; колонка: Chiral IG, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 90% CO₂/10% IPA; скорость потока: 85 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 900 мкл, 639 мг вещества растворяли в 20 мл IPA. Тем самым получали раздельно (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (200 мг, 0,994 ммоль, выход 31%) в качестве вещества, элюируемого первым при разделении методом SFC, и (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (240 мг, 1,19 ммоль, выход 38%) в качестве вещества, элюируемого вторым при разделении методом SFC. Абсолютную стереохимию обоих веществ определяли методом рентгенокристаллографии.



Промежуточное соединение 296-SRM-C: (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол.

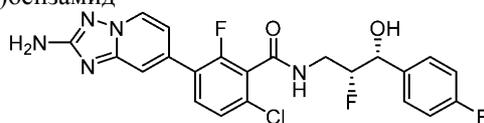
К раствору (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (234 мг, 1,163 ммоль) в безводном THF (10 мл) в течение 3-4 мин добавляли 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (1,75 мл, 3,50 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем нагревали до 80°C на масляной бане в течение 2 ч. Медленно добавляли метанол (50 мл), и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях вакуума, затем остаток повторно растворяли в MeOH (65 мл) и снова упаривали досуха. Такую азеотропную перегонку с метанолом повторяли еще раз. Тем самым получали (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (344 мг, избыточная масса, предполагали выход 100%) в виде белого твердого вещества. Полученное вещество использовали в полученном виде в последующих стадиях без дополнительной очистки. LC/MS ESI/APCI m/z 187,85 (M+H)⁺



296-SRM-D: в сухом флаконе в атмосфере азота объединяли 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойную кислоту (12 мг, 0,039 ммоль), (1S,2S)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (8,8 мг, 0,047 ммоль), безводный DMF (1,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (35 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь кратко продували азотом, обрабатывали BOP (26 мг, 0,059 ммоль), закрывали крышкой и нагревали в течение 2 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 7% В, 7-47% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (9,0 мг,

ммоль, выход 48%). Это вещество использовали в качестве стандартного референсного вещества для определения абсолютной стереохимии примера 296 и примера 297 методом аналитической хиральной SFC.

Пример 297: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид

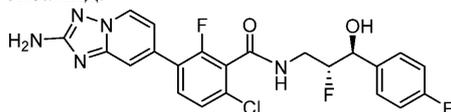


Указанное в заголовке соединение, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид (45,8 мг, 0,096 ммоль, выход 39%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 296. Точную (2R,3R) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии, как описано в разделе Промежуточные соединения 296-SRM-A - 296-SRM-D

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 4H), 7,20 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 5,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,86 - 4,77 (м, 1H), 4,76 - 4,55 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 476,18 (M+H)⁺

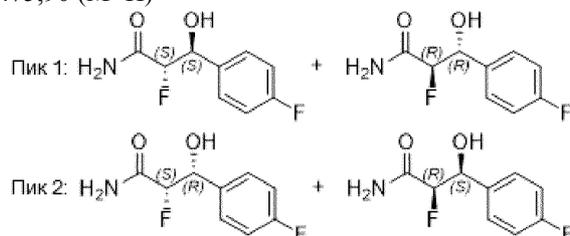
Пример 298: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.



Изолят 296D-02 (112 мг, 0,24 ммоль) подвергали разделению методом хиральной SFC в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 600 мкл, 112 мг растворяли в 3 мл DMSO. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (42,3 мг, 0,089 ммоль, э.и. >95%, выход 37%). Точную (2R,3S) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии, как описано в разделе Промежуточные соединения 298-SRM-A - 298-SRM-D.

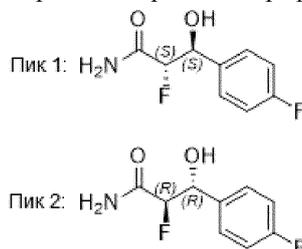
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (ушир. т, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 4H), 7,19 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,82 - 4,73 (м, 1H), 4,72 - 4,54 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 475,90 (M+H)⁺



Промежуточные соединения 298-SRM-A: рацемическая смесь (2S,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида и рацемическая смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноамида: К раствору этил-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (получение, как описано в 296A) (2,00 г, 8,69 ммоль) в метаноле (21,7 мл) при к.т. добавляли 7 М аммиак в метаноле (6,21 мл, 43,4 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 ч. Это вещество очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (колонка=Waters Sunfire Prep C18 OBD, 50×250 мм, частицы 10 мкм, растворитель A=95% вода, 5% ацетонитрил, 10 mM ацетат аммония, растворитель B=5% вода, 95% ацетонитрил, 10 mM ацетат аммония, скорость потока =100 мл/мин, элюирование

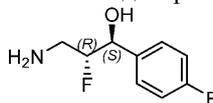
градиентом 0-30% В в течение 25 минут) с получением двух отдельных пиков. Элюируемый первым пик концентрировали с получением рацемической смеси (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (0,67 г, 3,33 ммоль, выход 38%) в виде белого порошка, и элюируемый вторым пик концентрировали с получением рацемической смеси (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (0,70 г, 3,48 ммоль, выход 40%) в виде белого порошка. Стереохимию обоих изолятов определяли методом рентгенокристаллографии.



Промежуточные соединения 298-SRM-B: (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида.

Рацемическую смесь (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида и (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (559 мг, 2,78 ммоль) разделяли на два отдельных изомера методом препаративной хиральной SFC. Аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Agilent SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 90% CO₂/10% IPA-ACN; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Berger Prep SFC; колонка: Chiral IC, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 90% CO₂/10% IPA-ACN; скорость потока: 85 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: введения 1500 мкл, 559 мг рацемат растворяли в 8 мл IPA-ACN. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением (2S,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (180 мг, 0,895 ммоль, выход 32%).

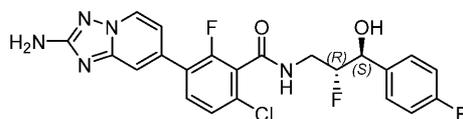
Фракции, содержащие элюируемый вторым изомер, объединяли и сушили с получением (2R,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (230 мг, 1,14 ммоль, выход 41%). Абсолютную стереохимию элюируемого вторым вещества определяли методом рентгенокристаллографии.



Промежуточное соединение 298-SRM-C: (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол.

К раствору (2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропанамида (100 мг, 0,497 ммоль) в безводном THF (2,0 мл) добавляли 2,0 М комплекс боран-метилсульфид в THF (750 мкл, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, затем нагревали при 80°C в течение 125 мин. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (2,5 мл), и удаляли летучие вещества в условиях вакуума с получением (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (95 мг, 0,51 ммоль, количественный выход), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

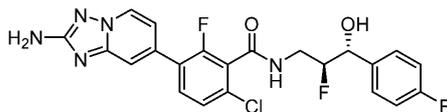
MS ESI m/z 187,8 (M+H)⁺



298-SRM-D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид: К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (9,0 мг, 0,029 ммоль), (1S,2R)-3-амино-2-фтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ола (6,1 мг, 0,033 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (26 мкл, 0,15 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ВОР (17 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем смесь фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2R,3S)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамида (9,8 мг, 0,020 ммоль, выход 70%). Это вещество использовали в качестве стандартного референсного вещества для определения абсолютной стереохимии Примера 298 и Примера 299 методом аналитической хиральной SFC.

MS ESI m/z 476,0 (M+H)⁺

Пример 299: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид.

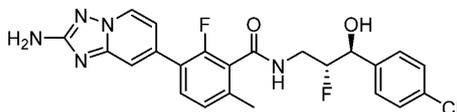


Указанное в заголовке соединение, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((2S,3R)-2-фтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)бензамид (39,0 мг, 0,082 ммоль, выход 35%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 298. Точную (2S,3R) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии, как описано в разделе Промежуточные соединения 298-SRM-A - 298-SRM-D.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (ушир. с, 1H), 8,62 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 4H), 7,19 (ушир. т, J=8,4 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,78 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 4,73 - 4,54 (м, 1H), 3,55 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 475,95 (M+H)⁺

Пример 300: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид



300А: этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропанат: К суспензии цинка (5,58 г, 85,0 ммоль) в THF (85 мл) по каплям через капельную воронку в течение 15 минут добавляли раствор этил-2-бром-2-фторацетата (6,05 мл, 51,2 ммоль) и 4-хлорбензальдегида (6,00 г, 42,7 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После фильтрования, добавляли 1 н водный HCl и эфир. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в гексанах, с получением этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропаната (6,50 г, 26,4 ммоль, выход 62%).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 - 7,35 (м, 8H), 5,20 - 5,10 (м, 2H), 5,06 (дд, J=9,7, 4,4 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 4H), 3,04 - 2,90 (м, 1H), 2,77 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 1,25 (дт, J=11,8, 7,2 Гц, 6H).

300В: 3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропанамид.

К раствору этил-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропаната (2,22 г, 9,00 ммоль) в MeOH (18,0 мл) при комнатной температуре добавляли 7 М аммиак в метаноле (6,43 мл, 45,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 ч. Оставшийся растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением двух энантиомерных смесей. Элюируемый первым изолят после разделения методом обращенно-фазовой препаративной HPLC представлял собой изолят 300В-01 (0,80 г, 3,68 ммоль, выход 41%). Элюируемый вторым изолят после разделения методом обращенно-фазовой препаративной HPLC представлял собой изолят 300В-02 (0,75 г, 3,45 ммоль, выход 38%).

300В-01: ¹H-ЯМР (500 МГц, METHANOL-d₄) δ 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 5,10 - 5,02 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 215,85 (M-H)⁻

300В-02: ¹H-ЯМР (500 МГц, METHANOL-d₄) δ 7,50 - 7,44 (м, 2H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 5,21 - 5,10 (м, 1H), 5,03 - 4,90 (м, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 215,80 (M-H)⁻

300С: 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ол.

К раствору изолята 300В-01 (655 мг, 3,01 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (4,50 мл, 9,00 ммоль). В процессе добавления выделялось большое количество газа. После завершения добавления реакционную смесь кратко продували азотом, а затем нагревали на масляной бане при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом, и добавляли метанол (75 мл). Метанол удаляли в условиях вакуума. Неочищенную реакционную смесь трижды подвергали азеотропной перегонке с метанол, и сушили продукт в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ола (676 мг, 3,32 ммоль, количественный выход) в виде белого маслянистого вещества.

LC/MS ESI/APCI m/z 203,80 (M+H)⁺

300D: трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат.

В реакционном флаконе емкостью 20 мл объединяли 3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (200 мг, 0,518 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ол 300С (116 мг, 0,569 ммоль), ВОР (275 мг, 0,621 ммоль) и DIPEA (271 мкл, 1,55 ммоль) в DCM (2,6 мл) с получением рыжевато-бурого раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно методом флэш-хроматографии на силикагеле. Содержащие продукт фракции концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамата (98 мг, 0,171 ммоль, выход 33%). Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

300E: трифторацетат 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида.

В реакционном флаконе емкостью 2 жидк. унции объединяли трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)карбамат (98 мг, 0,171 ммоль) и 4 М раствор хлороводорода в диоксане (214 мкл, 0,857 ммоль) в диоксане (343 мкл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота и растворяли в DMF. Образец фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 9% В, 9-49% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением трифторацетата 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (59 мг, 0,10 ммоль, выход 59%).

LC/MS ESI/APCI m/z 471,97 (M+H)⁺

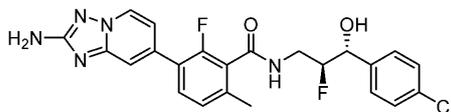
300: Изолят 300E, трифторацетат 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (59 мг, 0,10 ммоль), подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 500 мкл, 47,7 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие изомер, элюируемый первым при разделении методом препаративной SFC, объединяли и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (14,8 мг, 0,031 ммоль, э.и. >95%, выход 31%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (ушир. т, J=5,2 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,79 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 4,74 - 4,58 (м, 1H), 2,29 (с, 3H). (некоторые протоны маскировали по причине подавления сигнала воды).

Точную (2R,3S) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии. Стандартные референсные вещества получали способом, сходным с описанным для Примера 296, начиная с раздела 296-SRM-A

LC/MS ESI/APCI m/z 472,06 (M+H)⁺

Пример 301: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2S,3R)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



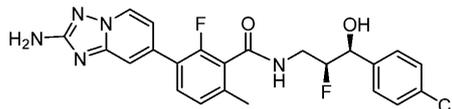
Указанное в заголовке соединение, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2S,3R)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (14,6 мг, 0,031 ммоль, выход 31%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 300. Точную (2S,3R) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное ре-

ференное вещество синтезировали с использованием энантимерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии. Стандартные референсные вещества получали способом, сходным с описанным для примера 296, начиная с раздела 296-SRM-A.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,79 (ушир. дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,73 - 4,56 (м, 1H), 3,71 - 3,57 (м, 1H), 2,30 (с, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 472,05 (M+H)⁺

Пример 302: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-((2S,3S)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



302A: 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ол.

К раствору 300B-02 (797 мг, 3,66 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 2,0 М раствор комплекса боран-диметилсульфид в THF (5,50 мл, 11,0 ммоль). В процессе добавления выделялось большое количество газа. После завершения добавления реакционную смесь кратко продували азотом, а затем нагревали на масляной бане при 80°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом, и добавляли метанол (75 мл). Метанол удаляли в условиях вакуума. Неочищенную реакционную смесь трижды подвергали азеотропной перегонке с метанол, и сушили продукт в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ола (803 мг, 3,94 ммоль, количественный выход) в виде белого маслянистого вещества.

LC/MS ESI/APCI m/z 203,85 (M+H)⁺

302B: трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)карбамат: В реакционном флаконе емкостью 20 мл объединяли 3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-6-метилбензойную кислоту (200 мг, 0,518 ммоль), 3-амино-1-(4-хлорфенил)-2-фторпропан-1-ол (116 мг, 0,569 ммоль), BOP (275 мг, 0,621 ммоль) и DIPEA (271 мкл, 1,55 ммоль) в DCM (2,6 мл) с получением рыжевато-белого раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)карбамата (123 мг, 0,215 ммоль, выход 42%).

302C: трифторацетат 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида.

В реакционном флаконе емкостью 2 жидк. унции объединяли трет-бутил-(7-(3-((3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)карбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)карбамат (145 мг, 0,253 ммоль) и 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (317 мкл, 1,27 ммоль) в диоксане (507 мкл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Формировался белый осадок. Реакционную смесь концентрировали под мягкой струей азота. Неочищенное вещество растворяли в DMF и фильтровали через 0,45 мкм фритту из PTFE. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 8% B, 8-48% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением трифторацетата этил-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (88,9 мг, 0,152 ммоль, выход 29%).

LC/MS ESI/APCI m/z 472,00 (M+H)⁺

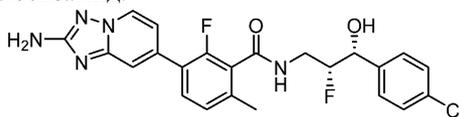
302: изолят 302C, трифторацетат 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (89 мг, 0,152 ммоль) подвергали хиральному разделению в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 2000 мкл, 71,7 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие изомер, элюируемый первым при разделении методом препаративной SFC, объединяли и сушили с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-((2S,3R)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамида (6,3 мг, 0,013 ммоль, э.и. >95%, выход 9%). Точную (2S,3S) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удержива-

ния относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии. Стандартные референсные вещества получали способом, сходным с описанным для Примера 296, начиная с раздела 296-SRM-A.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (с, 4H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,86 - 4,76 (м, 1H), 4,76 - 4,59 (м, 1H), 2,29 (с, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 472,01 (M+H)⁺

Пример 303: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид.



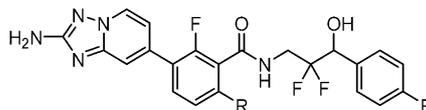
Указанное в заголовке соединение, 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-((2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-2-фтор-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-метилбензамид (6,1 мг, 0,013 ммоль, выход 9%), получали в виде изомера, элюируемого вторым в процессе очистки методом хиральной SFC, описанной в Примере 299. Точную (2R,3R) стереохимию этого вещества определяли методом аналитической хиральной SFC по времени удерживания относительно стандартного референсного вещества. Стандартное референсное вещество синтезировали с использованием энантиомерно чистых исходных веществ с абсолютной стереохимией, которая была подтверждена методом рентгенокристаллографии. Стандартные референсные вещества получали способом, сходным с описанным для Примера 296, начиная с раздела 296-SRM-A.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 5H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,85 - 4,77 (м, 1H), 4,76 - 4,61 (м, 1H), 2,30 (с, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 472,04 (M+H)⁺

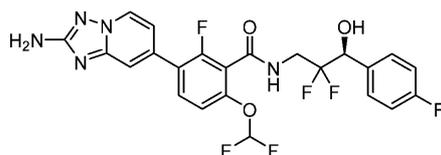
Соединения, представленные в табл. 21, получали способом, сходным с описанным в примере 120.

Таблица 21



Пример №	Название	R	M+H ⁺	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ
304	(S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-циклопропил-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид		499,5	9,11 - 8,94 (м, 1H), 8,61 - 8,46 (м, 1H), 7,60 - 7,52 (м, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 2H), 7,20 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,06 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,60 - 6,45 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,99 - 4,80 (м, 1H), 2,02 - 1,83 (м, 1H), 1,02 - 0,91 (м, 2H), 0,83 - 0,67 (м, 2H) (нет подавления сигнала воды)
305	(R)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-циклопропил-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фторбензамид		499,5	9,01 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,60 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 3H), 7,22 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,05 (ушир. с, 2H), 4,93 (дт, J=16,2, 6,0 Гц, 1H), 3,99 - 3,75 (м, 2H), 2,01 - 1,85 (м, 1H), 0,97 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 0,77 (ушир. д, J=3,7 Гц, 2H)

Пример 306: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(диформетокси)-2-фторбензамид.



306A: метил-3-бром-2-фтор-6-метоксибензоат.

К смеси 3-бром-2-фтор-6-метоксибензойной кислоты (430 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (42 мл) добавляли 5 капель концентрированной H₂SO₄. Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-3-бром-2-фтор-6-метоксибензоата (450 мг, 4,30 ммоль, выход 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7,55 (дд, J=8,9, 7,7 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=9,0, 1,3 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,88 (с, 3H). MS ESI m/z 263,2 (M+H)⁺.

306B: метил-3-бром-2-фтор-6-гидроксибензоат.

Метил-3-бром-2-фтор-6-метоксибензоат (450 мг, 4,30 ммоль) растворяли в DCM (6 мл). Добавляли хлорид алюминия (460 мг, 3,45 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 мин. Смесь выливали в воду со льдом (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-3-бром-2-фтор-6-гидроксибензоата (430 мг, 4,30 ммоль, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 11,27 (с, 1H), 7,59 (дд, J=9,0, 7,5 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

306C: метил-3-бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензоат.

Смесь метил-3-бром-2-фтор-6-гидроксибензоата (125 мг, 0,502 ммоль), ацетонитрила (1,0 мл) и 6 М водного KOH (1,0 мл) обрабатывали дифторметилтрифторметансульфонатом (301 мг, 1,51 ммоль) при к.т. в течение 15 мин. Смесь разбавляли H₂O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-3-бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензоата (150 мг, 0,502 ммоль, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (дд, J=8,9, 8,1 Гц, 1H), 7,54 - 7,14 (м, 2H), 3,91 (с, 3H).

306D: 3-бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензойная кислота.

Смесь метил-3-бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензоата (150 мг, 0,502 ммоль) в EtOH (2 мл) и 10 н водного NaOH (0,200 мл, 2,00 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Раствор подкисляли добавлением концентрированной HCl, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением 3-бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензойной кислоты (143 мг, 0,502 ммоль, выход 100%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

306E: (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметокси)-2-фторбензамид.

3-Бром-6-(дифторметокси)-2-фторбензойную кислоту (143 мг, 0,502 ммоль) растворяли в DMF (3 мл), и обрабатывали раствором WOP (266 мг, 0,602 ммоль), основанием Хунига (175 мкл, 1,00 ммоль) и (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-олом (103 мг, 0,502 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Смесь разбавляли H₂O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением (230 мг, 0,487 ммоль, выход 97%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

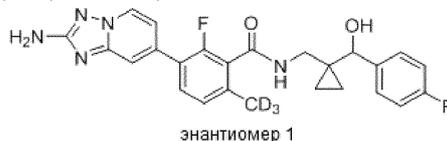
306: смесь 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-амин (30 мг, 0,141 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,75 мг, 7,04 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (42,9 мг, 0,169 ммоль) и ацетата калия (41,5 мг, 0,422 ммоль) в диоксане (2 мл) продували азотом и перемешивали при 105°C в течение 2 ч. К смеси добавляли (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметокси)-2-фторбензамид (66,5 мг, 0,141 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (9,18 мг, 0,014 ммоль) и 2М водный раствор фосфата калия (211 мкл, 0,422 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования азотом в течение 2 мин, а затем перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода + ацетат аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% B, 15-55% B в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-6-(дифторметокси)-2-

фторбензамида (13,1 мг, 0,0249 ммоль, выход 18%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (ушир. т, J=5,7 Гц, 1H), 8,62 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 7,78 (ушир. т, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,43 (м, 3H), 7,28 - 7,17 (м, 4H), 7,13 - 6,99 (м, 1H), 6,50 - 6,38 (м, 1H), 6,08 (ушир. с, 2H), 4,91 (дт, J=16,6, 5,8 Гц, 1H), 3,94 - 3,71 (м, 2H).

MS ESI m/z 525,9 (M+H)⁺

Пример 307: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)-6-(метил-d3)бензамид.



307A: 1-(4-фторбензоил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

Во флаконе емкостью 40 мл объединяли метил-3-(4-фторфенил)-3-оксoproпаноат (1,50 г, 7,65 ммоль), K₂CO₃ (2,11 г, 15,3 ммоль), метанол (1,24 мл) и DMSO (15 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Одной порцией добавляли 1,2-дибромэтан (5,75 г, 30,6 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в течение 30 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 12 мл воды. Смесь экстрагировали DCM (30 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и упаривали фильтрат в условиях пониженного давления. Продукт очищали на колонке с силикагелем (40 г силикагеля, градиент EtOAc/гексаны=0-60%, время градиента =15 мин со скоростью потока=30 мл/мин). Фракции, содержащие целевой сложнэфирный продукт, объединяли и концентрировали, остаток растворяли в смеси MeOH (5 мл) и воды (1 мл) и обрабатывали 12 н водным NaOH (1,5 мл, 18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Смесь подкисляли добавлением концентрированной HCl, и удаляли растворитель с получением целевой 1-(4-фторбензоил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (0,80 г, выход 50%). Полученное вещество использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 209,2 (M+H)⁺

307B: 1-(4-фторбензоил)циклопропан-1-карбоксамид.

К раствору 1-(4-фторбензоил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (470 мг, 2,26 ммоль), карбоната аммония (868 мг, 9,03 ммоль) и DIPEA (0,789 мл, 4,52 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли BOP (1,20 г, 2,71 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (30 мл), органический слой разделяли и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл×2) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(4-фторбензоил)циклопропан-1-карбоксамид (470 мг, 2,26 ммоль, выход 100%), который использовали в последующих стадиях без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 - 7,94 (м, 2H), 7,24 - 7,12 (м, 2H), 5,80 - 5,40 (м, 2H), 1,69 - 1,65 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 2H).

MS ESI m/z 208,2 (M+H)⁺

307C: (1-(аминометил)циклопропил)(4-фторфенил)метанол.

В заполненном азотом толстостенном герметизируемом сосуде емкостью 8 мл раствор 1-(4-фторбензоил)-циклопропан-1-карбоксамид (100 мг, 0,483 ммоль) в THF (3 мл) при к.т. обрабатывали 5 М комплексом боран-метилсульфид в THF (0,483 мл, 2,413 ммоль). Наблюдали выделение газа. Сосуд герметизировали, и перемешивали смесь при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили осторожным покапельным добавлением метанола (1 мл), что приводило к энергичному выделению газа и нагреванию смеси. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением вязкого маслянистого вещества. Затем, полученный тем самым неочищенный кетоновый продукт (MS ESI m/z=193,3 (M+H)⁺) растворяли в смеси DCM (4 мл) и MeOH (2 мл), и добавляли к смеси NaBH₄ (110 мг, 2,90 ммоль) тремя порциями в течение 1 ч. Смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч, а затем обрабатывали 1 н водн. HCl (2 мл) и нагревали до 65°C в течение 1 ч. Сначала отмечали умеренное выделение газа. Мутная смесь становилась прозрачной, и со временем цвет становился слегка коричневым. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и растирали неочищенный остаток с Et₂O. Остаток сушили в условиях вакуума с получением неочищенного (1-(аминометил)циклопропил)(4-фторфенил)метанола (70 мг, 0,359 ммоль, выход 74%) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS ESI m/z 196,3 (M+H)⁺

307D: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((1-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)бензамид.

К раствору 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (80,0 мг, 0,261 ммоль), (1-(аминометил)циклопропил)(4-фторфенил)метанола (61,1 мг, 0,313 ммоль) и DIPEA (0,137 мл, 0,783 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли BOP (138 мг, 0,313 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и растирали оста-

ток в воде (5 мл). Твердое вещество собирали, а затем очищали на колонке с силикагелем (12 г силикагеля, градиент EtOAc/гексаны=0-100%, время градиента =12 мин, скорость потока 25 мл/мин) с получением рацемического 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)бензамида (69 мг, 0,143 ммоль, выход 55%). Продукт в полученном виде переносили непосредственно на следующую стадию.

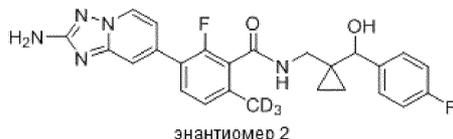
MS ESI m/z 484,5 (M+H)⁺

307: Смесь 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)бензамида (35 мг, 0,072 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (4,71 мг, 7,23 мкмоль) и (метил-d₃)бороновой кислоты (0,310 мл, 0,217 ммоль) в диоксане (2 мл) продували азотом в течение 1 мин. Добавляли 2 М водный ортофосфат калия (0,199 мл, 0,398 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 130°C в течение ночи. Неочищенное вещество непосредственно очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 мин при 15% В, 15-55% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 0 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали исходя из сигналов MS и UV. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания. Полученный тем самым остаток в дальнейшем очищали методом препаративной хиральной SFC с получением разделенных энантиомеров в следующих условиях: аналитические хроматографические условия (перед разделением методом препаративной SFC): аппарат: Shimadzu Nexera UC SFC; колонка: Chiral IC, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 2 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; условия препаративной SFC: аппарат: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 55% CO₂/45% MeOH + 0,1% DEA; скорость потока: 60 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 1500 мкл, 7,4 мг растворяли в 3 мл MeOH. Фракции, содержащие элюируемый первым изомер, объединяли и сушили с получением указанного в заголовке соединения, энантиомера 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамида (2,5 мг, 0,0053 ммоль, выход 9%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (ушир. дд, J=8,1, 6,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,38 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,57 (дт, J=4,2, 0,8 Гц, 1H), 3,44 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 3,15 (ушир. дд, J=13,7, 6,4 Гц, 1H), 0,65 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 0,48 (с, 3H).

MS ESI m/z 467,1 (M+H)⁺

Пример 308: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамид.

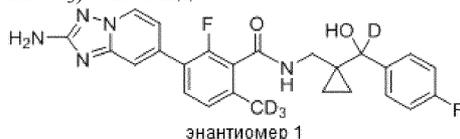


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамида (2,6 мг, 0,0055 ммоль, выход 9%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанным для примера 307.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (ушир. дд, J=8,1, 6,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,39 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,56 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 3,45 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 3,15 (ушир. дд, J=13,7, 6,1 Гц, 1H), 0,68 - 0,62 (м, 1H), 0,52 - 0,43 (м, 3H).

MS ESI m/z 467,2 (M+H)⁺

Пример 309: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил-d)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамид.



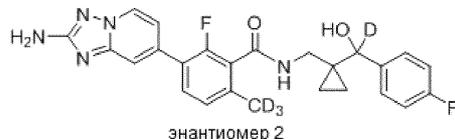
Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 307, за исключением того, что NaBD₄ использовали вместо NaBH₄ на стадии 307С. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил-d)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамида (3,3 мг, 0,0070 ммоль, выход 20%) в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,45 (ушир. т, J=5,5 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,04

(ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,11 - 6,03 (м, 2H), 0,66 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 0,52 - 0,44 (м, 3H).

MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

Пример 310: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил-d)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамид.

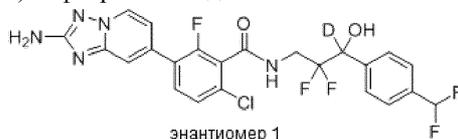


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-фтор-N-((1-((4-фторфенил)(гидрокси)метил-d)циклопропил)метил)-6-(метил-d₃)бензамида (3,1 мг, 0,0066 ммоль, выход 19%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанным для примера 309.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 7,58 (ушир. т, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (ушир. дд, J=7,9, 6,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (ушир. т, J=8,9 Гц, 2H), 7,05 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 0,65 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 0,52 - 0,44 (м, 3H).

MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

Пример 311: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-(дифторметил)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил-3-d)-2-фторбензамид.



311A: (4-(дифторметил)фенил)метан-d₂-ол: В герметизированной пробирке емкостью 40 мл в атмосфере азота смесь 4-(дифторметил)бензойной кислоты (800 мг, 4,65 ммоль) и тетрагидробората-d₄ натрия (292 мг, 6,97 ммоль) в THF (12 мл) при к.т. обрабатывали раствором BF₃OEt₂ (0,383 мл, 3,02 ммоль) в THF (5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником (65°C) в течение 1,5 ч до тех пор, пока методом TLC на силикагеле не обнаруживали завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды, что приводило к энергичному выделению газа. Реакционную смесь подвергали вакуум-фильтрованию через слой Celite. Фильтрат подкисляли покапельным добавлением 1 н водного HCl при перемешивании. Подкисленный фильтрат разбавляли 30 мл EtOAc. EtOAc-раствор промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением (4-(дифторметил)фенил)метан-d₂-ола (650 мг, 4,05 ммоль, выход 87%) в виде слегка зеленого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 - 7,42 (м, 2H), 6,90 - 6,51 (м, 1H).

311B: 4-дифторбензальдегид-d₁: (4-(дифторметил)фенил)метан-d₂-ол (650 мг, 4,06 ммоль) растворяли в DCM (10 мл), и добавляли при 0°C хлорохромат пиридиния (3,01 г, 13,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре от 0°C до к.т. Смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃ (15 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу затем промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (24 г силикагеля, градиент EtOAc/гексаны=0-50%, время градиента=12 мин, скорость потока 30 мл/мин). Тем самым получали 4-дифторбензальдегид-d₁ (469 мг, 2,61 ммоль, выход 64%).

¹H-ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 - 7,92 (м, 2H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,92 - 6,52 (м, 1H).

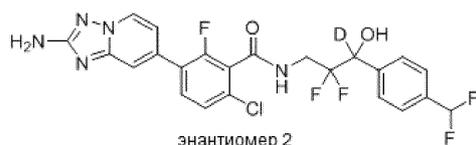
MS ESI m/z 158,2 (M+H)⁺

311: Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 110, причем на стадии 110A 4-дифторбензальдегид-d₁ использовали вместо 3,4-дихлорбензальдегида. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-(дифторметил)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил-3-d)-2-фторбензамида (28,2 мг, 0,0535 ммоль, выход 33%) в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,79 - 7,70 (м, 1H), 7,60 (с, 4H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,20 - 6,93 (м, 2H), 6,11 (с, 1H).

MS ESI m/z 527,3 (M+H)⁺

Пример 312: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-(дифторметил)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил-3-d)-2-фторбензамид.

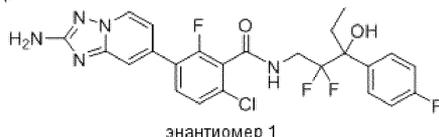


Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(3-(4-(дифторметил)фенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропил-3-d)-2-фторбензамида (30,8 мг, 0,0584 ммоль, выход 36%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанным для примера 311.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20 (ушир. т, J=6,0 Гц, 1H), 8,68 - 8,60 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,74 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 4H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,18 - 6,91 (м, 2H), 6,11 (с, 1H).

MS ESI m/z 527,3 (M+H)⁺.

Пример 313: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипентил)-2-фторбензамид.

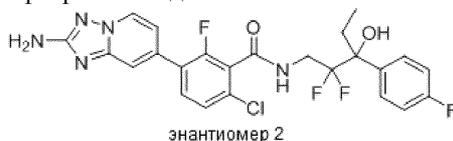


Указанное в заголовке соединение получали способом, сходным с описанным для примера 110, используя 1-(4-фторфенил)пропан-1-он вместо 3,4-дихлорбензальдегида на стадии 110А. Тем самым получали энантиомер 1 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипентил)-2-фторбензамида (9,1 мг, 0,0174 ммоль, выход 18%) в виде изомера, элюируемого первым при очистке методом хиральной SFC.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (ушир. дд, J=7,9, 6,1 Гц, 2H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,22 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,03 - 3,82 (м, 1H), 2,19 - 1,97 (м, 2H), 0,62 (т, J=7,2 Гц, 3H).

MS ESI m/z 522,0 (M+H)⁺

Пример 314: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипентил)-2-фторбензамид.



Указанное в заголовке соединение, энантиомер 2 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-хлор-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипентил)-2-фторбензамида (10,2 мг, 0,0195 ммоль, выход 20%), получали в виде изомера, элюируемого вторым при очистке методом хиральной SFC, описанным для примера 313.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 - 8,94 (м, 1H), 8,62 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 2H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,22 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,03 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,00 - 3,84 (м, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 1H), 2,06 - 1,96 (м, 1H), 0,62 (т, J=7,2 Гц, 3H).

MS ESI m/z 522,1 (M+H)⁺

Пример 315: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид.



315А: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид: В сухую круглодонную колбу емкостью 100 мл в атмосфере N₂ добавляли 3-бром-2-фтор-6-(трифторметил)бензойную кислоту (1,0 г, 3,48 ммоль), (S)-3-амино-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)пропан-1-ол (720 мг, 3,51 ммоль), безводный CH₂Cl₂ (25 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (3,0 мл, 17,18 ммоль). Реакционную смесь (прозрачный раствор) кратко продували N₂, обрабатывали ВОР (1,90 г, 4,30 ммоль), закрывали крышкой и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамида (1,63 г, 3,45 ммоль, выход 99%) в виде пенообразного белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (ушир. с, 1H), 8,02 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (ушир. т, J=6,5 Гц, 2H), 7,31 - 7,14 (м, 2H), 6,41 (ушир. с, 1H), 4,91 (ушир. дд, J=16,0, 6,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,71 (м, 2H).

315: (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид.

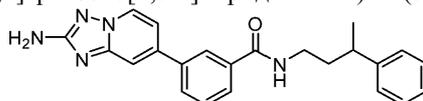
В сухой реакционный флакон в атмосфере N₂ добавляли (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид (75 мг, 0,158 ммоль), (S)-3-бром-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид (75 мг, 0,158 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (1,5 мл). Реакционную смесь хорошо продували аргоном, обрабатывали 2 М ацетатом калия в воде (240 мкл, 0,480 ммоль), а затем 99% дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладием (II)-дихлорметаном (13 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь хорошо продували аргоном, надежно закрывали крышкой, помещали на масляную баню при 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем, смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл), органический слой промывали водой (2×5 мл), солевым раствором (1×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/CH₂Cl₂, с получением бис-Вос-(S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамида.

Полученное вещество (98 мг) растворяли в MeOH (1 мл), обрабатывали 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль), помещали на песчаную баню при 80°C и перемешивали в течение 90 мин. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом препаративной LC/MS на колонке XBridge C18, элюируя смесью ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением (S)-3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамида (43,1 мг, 0,082 ммоль, выход 52% после двух стадий).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (ушир. т, J=6,1 Гц, 1H), 8,67 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,93 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (ушир. т, J=6,5 Гц, 2H), 7,22 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,40 (ушир. д, J=5,1 Гц, 1H), 5,05 - 4,81 (м, 1H), 3,95 - 3,72 (м, 2H), 3,14 - 2,76 (ушир. с, 2H).

MS ESI m/z 528,0 (M+H)⁺

Пример 316: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)бензамид.



316A: N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид: К раствору сложного пинаколового эфира 3-карбоксифенилбороновой кислоты (1,0 г, 4,03 ммоль), 3-фенилбутан-1-амина (0,602 г, 4,03 ммоль) и DIPEA (0,880 мл, 5,04 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли BOP (2,228 г, 5,04 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 150 мл EtOAc и промывали 10% раствором LiCl (2×50 мл), водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), а затем сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) с получением N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (1,13 г, 2,99 ммоль, выход 74%).

MS ESI m/z 380,1 (M+H)⁺

316: 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)бензамид.

К раствору N-(3-фенилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (15 мг, 0,040 ммоль) в диоксане (400 мкл) добавляли 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (16,85 мг, 0,079 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,23 мг, 3,95 мкмоль) и ортофосфат калия (25,2 мг, 0,119 ммоль). Реакционную смесь закрывали крышкой, дегазировали и продували N₂. Затем, реакционный сосуд нагревали до 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем очищали методом препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода + 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-70% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением 3-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-N-(3-фенилбутил)бензамида (10,6 мг, 0,027 ммоль, выход 70%).

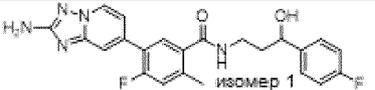
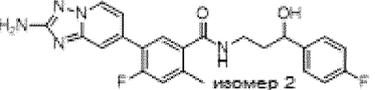
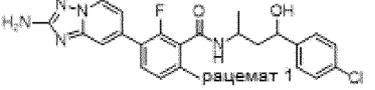
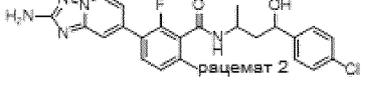
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 - 8,55 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,87 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,24 (м, 5H), 7,23 - 7,15 (м, 1H), 3,31 - 3,21 (м, 1H), 3,20 - 3,09 (м, 1H), 2,88 - 2,75 (м, 1H), 1,86 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (ушир. д, J=6,8 Гц, 3H), два взаимозаменяемых протона не наблюдали.

В документе WO 2018/148626 раскрыты соединения, которые применимы в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1). В табл. 22 представлены соединения согласно настоящему изобретению и их активность в методах анализа RIPK1 pMLKL. Активность в методах анализа RIPK1 и pMLKL типовых соединений из документа WO2018/148626 представлена в табл. 23.

Предпочтительные соединения характеризуются улучшенной активностью в отношении RIPK1, улучшенной активностью в отношении pMLKL или сочетанной улучшенной активностью в обоих методах анализа.

Табл. 22 и 23: представлена активность в отношении pMLKL для соединений согласно настоящему изобретению и соединений, описанных в документе WO 2018/148626.

Таблица 22

Структура	Пример	RIPK1 IC ₅₀ (нМ)	pMLKL IC ₅₀ (нМ)
	9	6,2	2,4
	10	9,4	2,5
	19		7,7
	20		3,6

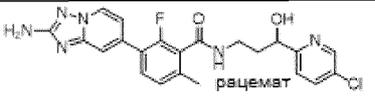
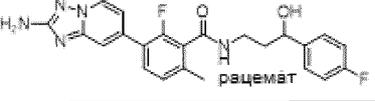
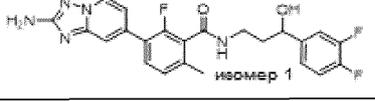
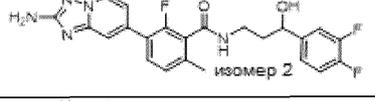
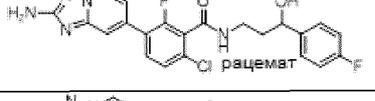
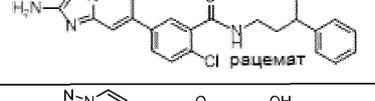
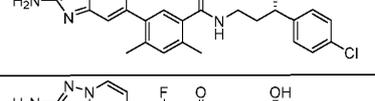
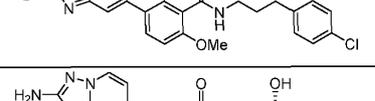
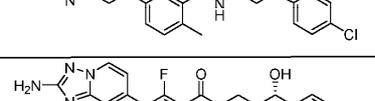
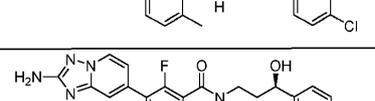
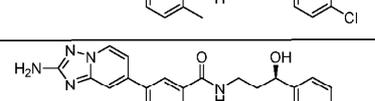
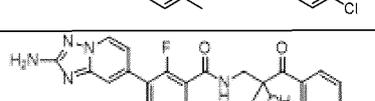
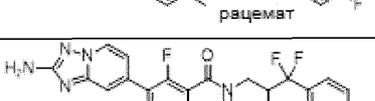
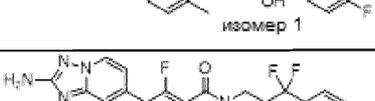
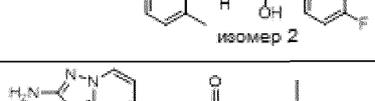
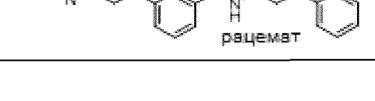
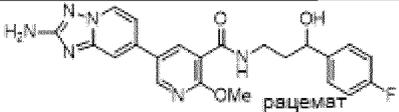
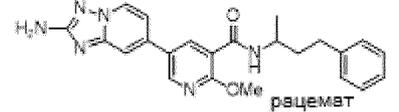
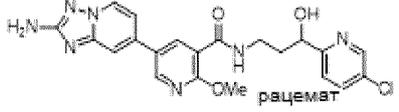
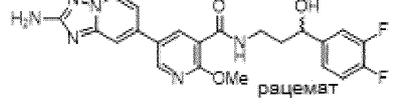
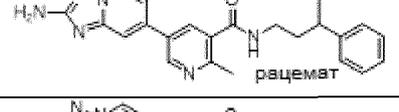
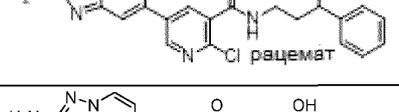
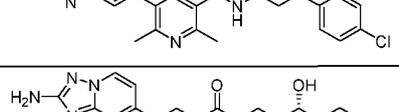
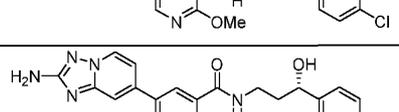
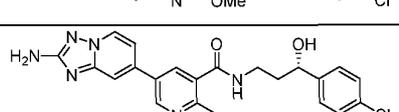
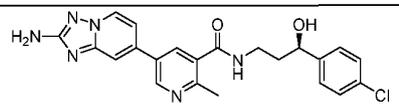
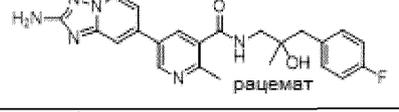
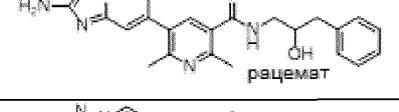
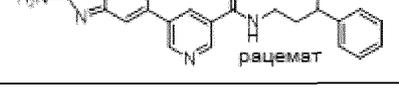
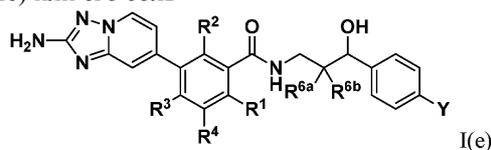
	46	1,9	2,4
	49	2,5	2,6
	66		1,2
	67	4,4	1,3
	78	19	9,9
	92		11
	146	0,6	2,4
	147	9,4	21
	149	8,2	1,3
	151	3,5	0,8
	152	2,3	0,5
	159	2,5	1,9
	279		8,3
	290	4,8	0,5
	291	1,0	2,4
	316	8,5	25

Таблица 23

Структура	Соединение из документа WO2018/ 148626	RIPK1 IC ₅₀ (нМ)	pMLKL IC ₅₀ (нМ)
	78	120	146
	101		82
	75	290	146
	77	60	120
	82	5,8	23
	170		48
	179	17	55
	157	59	115
	193	47	63
	225	37	180
	224	17	97
	421	110	315
	174	48	205
	73	24	246

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ie) или его соль



где

R^{6a} и R^{6b} представляют собой F;

R^1 представляет собой CH_3 , CD_3 , CF_3 или Cl;

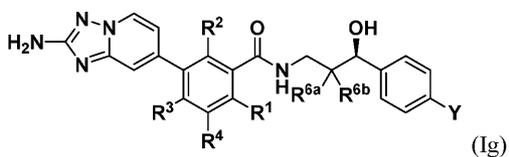
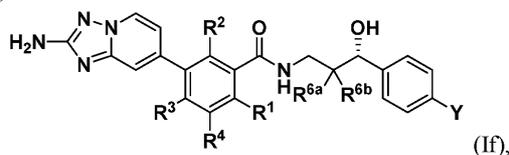
R^2 представляет собой F;

R^3 представляет собой H;

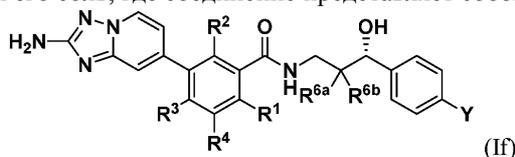
R^4 представляет собой H; и

Y представляет собой Cl или F.

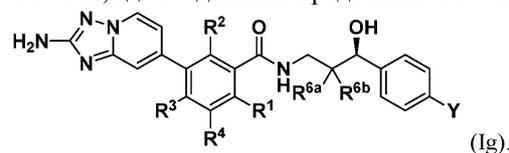
2. Соединение по п.1 или его соль, где соединение формулы (Ie) представляет собой соединение формулы (If) или формулы (Ig)



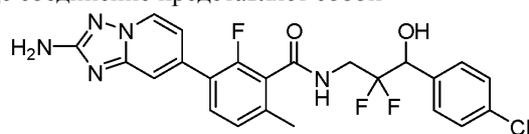
3. Соединение по п.2 или его соль, где соединение представляет собой соединение формулы (If)



4. Соединение по п.2 или его соль, где соединение представляет собой соединение формулы (Ig)

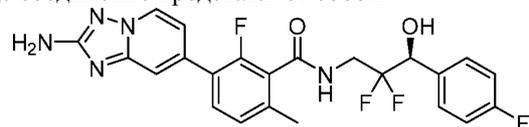


5. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



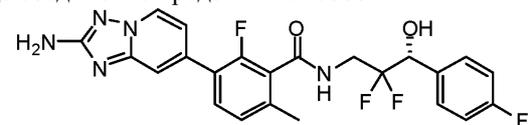
или его соль.

6. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



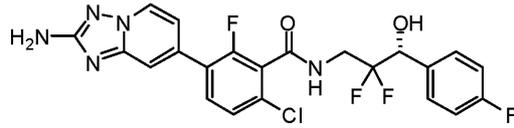
или его соль.

7. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его соль.

8. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



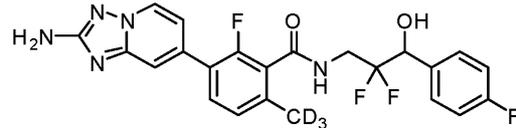
или его соль.

9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его соль.

10. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его соль.

11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

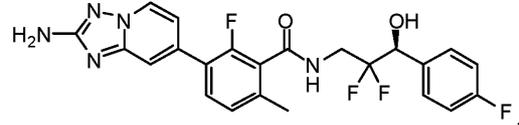


или его соль.

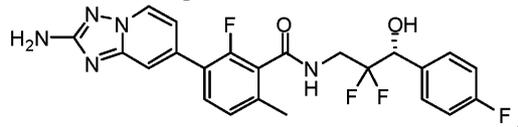
12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



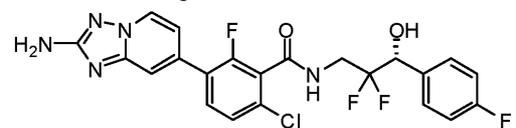
13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



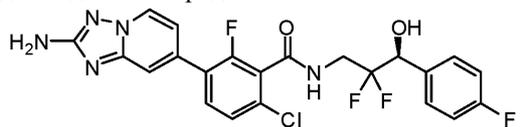
14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



16. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



17. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



18. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для ингибирования активности киназы RIPK1 у пациента.

21. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для лечения заболевания, где заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и сердечной недостаточности.

22. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для лечения заболевания, где заболевание выбрано из рассеянного склероза, амиотрофического бокового склероза или болезни Альцгеймера.

23. Применение соединения по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.19 для лечения заболевания, где заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита и болезни Крона.

