УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125644** (13) **C2**

(51) МПК (2022.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/00
A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2018 11797**

(22) Дата подання заявки: **08.05.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **12.05.2022**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **EP16168809.8**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **09.05.2016**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.02.2019, Бюл.№ 4**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **11.05.2022, Бюл.№ 19**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2017/060900, 08.05.2017**

(72) Винахідник(и):
Бібер Ніколь (DE),
Броккшнайдер Даміан (DE),
Герікке Керстен Маттіас (DE),
Кьоллінг Флоріан (DE),
Люстіг Клеменс (DE),
Медінг Йорк (DE),
Майєр Хайнрих (DE),
Нойбауер Томас (DE),
Шафер Мартіна (DE),
Тіммерманн Андреас (DE),
Зубов Дмітрій (DE),
Терюнг Карстен (DE),
Ліндер Нільс (DE),
Бадокк Фолькер (DE),
Моосмаєр Дітер (DE),
Міятакі Ондозабал Хідекі (DE),
Мур Стівен (GB),
Шульц Александер (DE)

(73) Володілець (володільці):
БАЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany (DE),
БАЄР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)

(74) Представник:
Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2008/144748 A1, 27.11.2008
WO 97/07116 A1, 27.02.1997
WO 2006/052962 A2, 18.05.2006

(54) ЗАМІЩЕНІ 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-a]ПІРИДИН-3(2H)-ОНИ ТА 2,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-3H-ПІРОЛО[2,1-c][1,2,4]ТРИАЗОЛ-3-ОНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

UA 125644 C2

(57) Реферат:

Дана заявка стосується нових заміщених 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-онів і 2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-онів, способу їх одержання, їх застосування окремо або в комбінаціях для лікування і/або профілактики хвороб, а також їх застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або профілактики хвороб, зокрема для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень.

Дана заявка стосується нових заміщених 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-онів і 2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-онів, способу їх одержання, їх застосування окремо або в комбінаціях для лікування і/або профілактики хвороб, а також їх застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або профілактики хвороб, зокрема для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень.

Фермент проліл-ендопептидаза (PREP, проліл-олігопептидаза, PE, POP) є серин-протеазою, яка розщеплює пептиди завдовжки до 30 амінокислот після амінокислоти пролін [Moriyama et al., J. Biochem. 1988, 104:112-117]. Конститутивна експресія і секреція PREP відбувається в усіх органах і тканинах, зокрема лейкоцитами і клітинами епітелію. Вивільнення збільшується при контакті з подразнюючими, запальними речовинами [Szul et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2016, 54:359-369]. У той час як PREP у центральній нервовій системі бере участь у деструкції пептидних нейротрансміттерів, PREP у всій периферії, тобто також і в легенях, є ферментом, який розщеплює продукти розкладу колагену тощо у дегенеративних чи запальних процесах. Унаслідок великого вмісту проліну та гліцину в послідовності амінокислот колагену там відбувається утворення трипептидів із послідовністю пролін-гліцин-пролін (PGP) в результаті розкладу фрагментів колагену [Weathington et al., Nat. Med. 2006, 12:317-323]. Описане значне підвищення концентрації PGP у відкашлюваному мокротинні пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями легень, такими як хронічне обструктивне захворювання легень (англ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) або кістозний фіброз (муковісцидоз, CF) [O'Reilly et al., Respir. Res. 2009, 10:38 doi:10,1186/1465-9921-10-38; Gaggar et al., J. Immunol. 2008, 180:5662-5669]. PGP, який продукується PREP, є хемокіном для нейтрофільних гранулоцитів (коротко: нейтрофілів), тобто PGP спричиняє міграцію нейтрофілів у тканини із підвищеною концентрацією PGP. Існують посилання на те, що механізм цього притягнення нейтрофілів ґрунтується на безпосередньому стимулюванні нейтрофілів через чутливі до PGP рецептори на клітинній мембрані нейтрофілів (наприклад CXCR1, CXCR2) або опосередковано спричиняється вивільненням додаткових хемокінів, таких як, наприклад, інтерлейкіни (наприклад Інтерлейкін-8, CXCL8), клітинами інших типів (наприклад макрофагами, епітеліальними клітинами). Дію PGP як хемокіну на нейтрофіли неодноразово було підтверджено in vitro та in vivo [Weathington et al., Nat. Med. 2006, 12:317-323; De Kruijf et al., Eur. J. Pharmacol. 2010, 643:29-33; Overbeek et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668:428-434; Braber et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 668:443-449]. У дослідах на тваринах дію PGP можна було компенсувати шляхом введення комплементарного трипептиду (треонін-аргінін-треонін, RTR), а також застосуванням блокатора рецептора CXCR2. Було виявлено, що повторне введення PGP у легені мишей може спричиняти емфізему легень. Окрім цього, цигарковий дим підвищує концентрацію PGP у легенях мишей. Одночасне введення RTR, що нейтралізує PGP, може ліквідувати вищеописані ефекти, спричинені цигарковим димом [Braber et al., Eur J. Pharmacol. 2011, 668:443-449; Braber et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Pysiol. 2011, 300:L255-L265].

Хронічне обструктивне захворювання легень (англ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) є захворюванням легень, супроводжуваним хронічним бронхітом, задишкою, кашлем і мокротинням, а також руйнуванням легеневої тканини (емфіземою). Функція легень внаслідок обструктивних змін бронхів і втрати функціональної легеневої тканини все більше обмежується із прогресуванням хвороби. Часто відбувається здуття легень внаслідок порушення видихання.

Найчастішою причиною виникнення COPD є хронічне вдихання цигаркового диму. Окрім цього, в усьому світі, з регіональними девіаціями в діапазоні від 10 до 40 %, COPD розвивається у пацієнтів, які зазнають дії не цигаркового диму, а, як припускають, екологічно отруйних речовин, таких як, наприклад, дим, утворюваний при спалюванні вугілля чи деревини або відпрацьованих газів дизельних двигунів [Salvi, Clin. Chest Med. 2014, 35:17-27].

Нині можливим є лише симптоматичне лікування COPD. Насамперед пацієнти, хворі на COPD, отримують медикаменти для розширення бронхів, які полегшують дихання. Застосування протизапальних медикаментів досі лімітоване.

Поряд із описаною симптоматикою хронічних захворювань, хворі на COPD пацієнти часто страждають від гострих, обмежених у часі погіршань і без того поганого стану здоров'я, що зумовлює потребу в додатковому лікуванні [Ewig, Klinikarzt 2013, 42:182-187]. Терапія цих називаних гострими екзацербаціями загострень хвороби досі була обмежена призначенням кисню і системним застосуванням кортикостероїдів.

У клінічних дослідженнях COPD було виявлено, що протизапальний засіб рофлуміласт (інгібітор PDE4) спричиняє зменшення концентрації PGP у мокротинні та сироватці пацієнтів, яких лікували від COPD [Wells et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, 192:934-942].

Окрім цього, підвищену, прозапальну концентрацію PGP було виявлено, зокрема при шокових легенях (гострий респіраторний синдром, ARDS) і пораненнях рогівки [Hahn et al., Sci.

Adv. 2015, 1: e1500175; Pfister et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1998, 39:1744-1750]. І в цих випадках описаний прозапальний вплив PGP, який, по-перше, призводить до підвищеної проникності судин, по-друге, як вже описано вище, до збільшення рівня нейтрофілів (нейтрофілії), а разом із цим до посилення запалення. Оскільки утворення PGP при запальних процесах безпосередньо пов'язане із руйнуванням тканин, а PGP, в свою чергу, стимулює запалення, ймовірною є участь PGP у самопідтримувальних хронічних запальних процесах. При цьому слід назвати, зокрема, COPD чи гостро екзацербуючу COPD (AE-COPD), що ґрунтується на хронічному запаленні [Russell et al., Curr Opin Pilm Med. 2016, 22:91-99; Anzueto, Eur. Respir. Rev. 2010, 19:113-118]. Але і при інших хронічних запальних захворюваннях і порушеннях процесу загоєння ран легень та інших тканин і органів, наприклад шкіри, очей, кровоносних судин, з'єднувальних тканин, скелету або мускулатури, зменшення концентрації PGP внаслідок інгібування PREP може бути корисним.

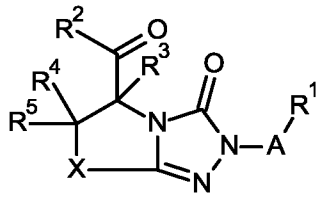
Потенційними галузями застосування інгібіторів PREP є гострі та хронічні патологічні процеси, в яких задіяні PREP чи субстрати і продукти PREP. Оскільки ця протизапальна дія інгібування PREP, ймовірно, не впливає безпосередньо на функціонування імунної системи, і тому, можливо, не слід очікувати імуносупресивної дії, перевага інгібування PREP може полягати в тому, що при цьому у пацієнтів, які одержують лікування, може виникати менше побічних ефектів, аніж при застосуванні препаратів, дія яких ґрунтується на класичних імуномодулюючих принципах. Оскільки утворення PGP відбувається через конститутивно експресований, тобто постійно наявний фермент PREP із фрагментів колагену, і тому продукування PGP не контролюється і не регулюється імунною системою, слід очікувати, що протизапальний ефект виникає також і у пацієнтів, для яких, наприклад, унаслідок резистентності кортикостероїди є менш ефективними. Резистентність до кортикостероїдів описана зокрема у пацієнтів, хворих на COPD, у стабільних фазах поза гострими екзацербаціями. Крім цього, можна очікувати адитивного чи синергічного посилення ефективності комбінацій із кортикостероїдами також при повній, а також обмеженій або значно зниженій ефективності дії кортикостероїдів. Так само можливою є комбінація з усіма іншими запальними механізмами дії.

Оскільки PGP, утворенню якого перешкоджає інгібування PREP, ймовірно відіграє вирішальну роль у запальних процесах при всіх захворюваннях із запальними компонентами і участю колагену чи його фрагментів, інгібування PREP може справляти позитивний вплив на різні захворювання, такі як аутоімунні захворювання, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдні захворювання, інфекційні процеси, дегенеративні процеси (шкіра, органи, кістки, мускулатура).

Задачею винаходу була ідентифікація і одержання нових низькомолекулярних сполук, що діють як потужні інгібітори ферменту пролілендопептидаза (PREP, пролілолігопептидаза, PE, POP), і при гострих або хронічних, патологічних чи запальних дегенеративних процесах шляхом зниження PREP-залежного продукування PGP насамперед зменшують міграцію нейтрофільних гранулоцитів в органи, зокрема в легені.

У заявці WO 2006052962 A2 описані біциклічні триазоли для лікування хвороб, перебіг яких пов'язаний із інгібуванням експресії інтегрину. 1,2-дигідро-3H-індазол-3-они як NOX-інгібітори для боротьби з такими хворобами, як COPD, хвороба Альцгеймера, запальні або фібротичні захворювання відомі з публікації WO 2011062864A 2.

Предметом винаходу є сполука загальної формули (I)



(I),

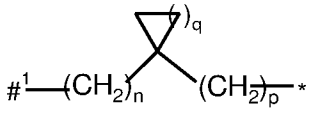
в якій

A означає (C_1-C_4)-алкілен або CD_2,

причому (C_1-C_4)-алкілен може бути заміщений гідрокси, (C_1-C_4)-алкокси, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

або

означає групу формули



в якій

n означає 0 або 1,

p означає 0 або 1,

q означає 1 або 2,

причому

#[1] означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

* означає зв'язок для R^1,

X означає $-CR^6R^7-$, #[2]$-CR^6R^7-CR^8R^9-$**, #[2]$-CR^6=CR^8-$** або #[2]$-CR^6R^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-$**,

причому #[2] означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

R^7 означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

де (C_1-C_4)-алкіл до п'яти разів може бути заміщений фтором,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

або

R^6 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

R^8 означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

R^9 означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути до п'яти разів може бути заміщений фтором,

або

R^8 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

або

R^7 і R^9 разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

R^{10} означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

R^{11} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

де (C_1-C_4)-алкіл до п'яти разів може бути заміщений фтором,

або

R^{10} і R^{11} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

R^1 означає (C_3-C_7)-циклоалкіл, феніл або 5-10-членний гетероарил,

причому (C_3-C_7)-циклоалкіл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає галоген, ціано, трифторметил, (C_1-C_4)-алкіл і (C_1-C_4)-алкокси,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути до п'яти разів заміщений фтором,

причому феніл заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_3-C_5)-циклоалкіл-амінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-

алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, (C_1-C_4)-циклоалкілсульфоніл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

або

причому феніл може бути анельований із (C_3-C_7)-циклоалкілом, (C_3-C_7)-гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил,

де феніл може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де (C_3-C_7)-циклоалкіл, (C_3-C_7)-гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

або

причому 5-10-членний гетероарил може бути заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, феніл, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_3-C_5)-циклоалкіл-амінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, (C_1-C_4)-циклоалкілсульфоніл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де феніл може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

або

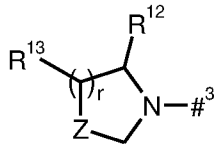
причому 5-10-членний гетероарил може бути анельований із (C_3-C_7)-циклоалкілом або (C_3-C_7)-гетероциклілом,

де 5-10-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де (C_3-C_7)-циклоалкіл і (C_3-C_7)-гетероцикліл можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

R^2 означає групу формули



,

в якій

$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

r означає 0 або 1,

Z означає кисень, NR^{18}, S, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$,

де

R^{14A} означає водень, галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений гідрокси, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

R^{14B} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути до п'яти разів заміщений фтором,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

R^{18} означає водень або метил,

R^{12} означає водень, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, ацетил або форміл,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений гідрокси або до п'яти разів може бути заміщений фтором,

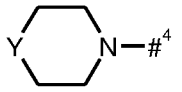
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,

R^{13} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

або

R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
або
R^{13} і R^{14A} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означає водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
або
означає групу формули



,
в якій
$\#^4$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
Y означає NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, кисень або сірку,
де
R^{15} означає водень або метил,
R^{16A} означає водень або метил,
R^{16B} означає водень або метил,
R^3 означає водень або $(C_1\text{-}C_4)$-алкіл,
R^4 означає водень, $(C_1\text{-}C_4)$-алкіл, $(C_1\text{-}C_4)$-алкокси, фтор, гідрокси, моно-$(C_1\text{-}C_4)$-алкіламіно або ди-$(C_1\text{-}C_4)$-алкіламіно,
R^{15} означає водень або метил,
де $(C_1\text{-}C_4)$-алкіл може бути заміщений $(C_1\text{-}C_4)$-алкокси, гідрокси, моно-$(C_1\text{-}C_4)$-алкіламіно або ди-$(C_1\text{-}C_4)$-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,
R^5 означає водень або $(C_1\text{-}C_4)$-алкіл,
де $(C_1\text{-}C_4)$-алкіл до п'яти разів може бути заміщений фтором,
або
R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
або
R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,
а також солі, сольвати і сольвати солей сполуки формули (I).

Відповідними винаходові сполуками є сполуки формули (I) та їх солі, сольвати і сольвати солей, охоплені формулою (I) сполуки наведених далі формул та їх солі, сольвати і сольвати солей, а також охоплені формулою (I), називані далі у прикладах виконання сполуки та їх солі, сольвати і сольвати солей, якщо охоплені формулою (I) вказані далі сполуки вже не є солями, сольватами і сольватами солей.

Переважними в рамках даного винаходу солями є фізіологічно прийнятні солі відповідних винаходові сполук. Охоплені також солі, які самі не придатні для фармацевтичного застосування, проте, наприклад, можуть бути застосовані для відокремлення або очищення відповідних винаходові сполук.

Фізіологічно прийнятними солями відповідних винаходові сполук є кислотно-адитивні солі мінеральних, карбонових і сульфонових кислот, наприклад солі хлороводневої, бромоводневої, сірчаної, фосфорної, метансульфонової, етансульфонової, толуолсульфонової, бензолсульфонової, нафталіндисульфонової, мурашиної, оцтової, трифтороцтової, пропіонової, молочної, винної, яблучної, лимонної, фумарової, малеїнової і бензойної кислот.

Фізіологічно прийнятними солями відповідних винаходові сполук є також солі звичайних основ, такі як, наприклад і переважно, солі лужних металів (наприклад, солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію і магнію) і солі амонію, що походять від аміаку або органічних амінів, які містять 1-16 атомів вуглецю, такі як, наприклад і переважно, етиламін, діетиламін, триетилаімн, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін і N-метил-піперидин.

Сольватами в рамках винаходу називають такі форми відповідних винаходові сполук, які в твердому або рідкому стані утворюють комплекс шляхом координації з молекулами розчинника.

Гідрати є особливою формою сольватів, в яких координація відбувається з водою. Переважними в рамках винаходу сольватами є гідрати.

Відповідні винаходові сполуки залежно від їх структури можуть перебувати в різних стереоізомерних формах, тобто в формі конфігураційних ізомерів або, залежно від конкретних обставин, також конформаційних ізомерів (енантіомери і/або діастереомери, включаючи атропізомери). Тому винахід охоплює енантіомери і діастереомери та їх відповідні суміші. З таких сумішей енантіомерів і/або діастереомерів відомим чином можуть бути виділені однотипні стереоізомерні компоненти; переважно для цього застосовують методи хроматографії, зокрема високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ, англ. HPLC) на ахіральній чи хіральній розділювальній фазі. У випадку карбонових кислот як проміжних або кінцевих продуктів розділення можна здійснювати альтернативно через діастереомерні солі за допомогою хіральних амінооснов.

Якщо відповідні винаходові сполуки можуть перебувати у таутомерних формах, даний винахід охоплює усі їх таутомерні форми.

Сполуки загальної формули (I) можуть перебувати в формі ізотопічних варіантів. Тому винахід охоплює один або кілька ізотопічних варіантів сполук загальної формули (I), зокрема дейтерієвмісні сполуки загальної формули (I).

Поняття "ізотопічні варіанти" сполуки або реагента означає сполуку із неприродним вмістом одного або кількох ізотопів, із яких побудована подібна сполука.

Поняття "ізотопічний варіант сполуки загальної формули (I)" означає сполуку загальної формули (I) із неприродним вмістом одного або кількох ізотопів, із яких побудована подібна сполука.

Вираз "неприродний вміст" слід розуміти як вміст подібного ізотопа, який перевищує вміст, поширений у природі. Застосовувані в цьому зв'язку значення поширеності ізотопів у природі наведені у публікації "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Прикладами подібних ізотопів є стабільні і радіоактивні ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, брому і йоду, такі як ^{2}H (дейтерій), ^{3}H (тритій), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I і ^{131}I.

Стосовно лікування і/або профілактики вищеописаних розладів ізотопічні варіанти сполук загальної формули (I) містять переважно дейтерій ("дейтерієвмісні сполуки загальної формули (I)"). Ізотопічні варіанти сполук загальної формули (I), в які вбудовані один або кілька радіоактивних ізотопів, таких як ^{3}H або ^{14}C, можуть бути застосовані, наприклад, у дослідженнях розподілу лікарських засобів і/або субстратів у тканинах. Ці ізотопи є особливо переважними внаслідок їх легкої здатності до вбудовування і можливості виявлення. У сполуку загальної формули (I) можуть бути вбудовані ізотопи, які емітують позитрони, такі як ^{18}F або ^{11}C. Ці ізотопічні варіанти сполук загальної формули (I) придатні до застосування при візуалізаційній діагностиці in-vivo. Дейтерієвмісні і вміщуючі ^{13}C сполуки загальної формули (I) можуть бути застосовані в рамках доклінічних або клінічних досліджень для аналізу методом мас-спектрометрії (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131).

Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) взагалі можуть бути одержані відомим фахівцям способом згідно з наведеними в даному описі схемами і/або прикладами, причому реагент заміщають ізотопним варіантом реагента, переважно дейтерієвмісним реагентом. Залежно від бажаних положень, в які здійснюють дейтерування, в деяких випадках можна вбудовувати дейтерій із D_2O або безпосередньо в сполуки, або в реагенти, які можуть бути застосовані для синтезу подібних сполук (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052). Корисним реагентом для вбудовування дейтерію в молекули є також газоподібний дейтерій. Швидким методом вбудовування дейтерію є каталітичне дейтерування олефінових зв'язків (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889) і ацетиленових зв'язків (N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron Letters, 2011, 52, 3865). Для безпосередньої заміни водню дейтерієм у вуглеводнях, вміщуючих функціональні групи, можуть бути застосовані також металеві каталізатори (тобто Pd, Pt та Rh) у присутності газоподібного дейтерію (J. G. Atkinson et al., патент США 3966781). Різні дейтеровані реагенти та компоненти для синтезу є комерційно доступними продуктами різних компаній, наприклад C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, штат Массачусетс, США; і CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, штат Нью-Йорк, США. Із додатковою інформацією стосовно рівня техніки стосовно заміни водню дейтерієм можна ознайомитися, наприклад, у публікаціях Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 160, 844, 1989; P. J. Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman et

al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1995; J. Atzrodt et al., Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., Chem. Commun. 2000, 1519–1520; K. Kassahun et al., WO2012/112363.

Поняття "дейтерієвмісна сполука загальної формули (I)" означає сполуку загальної формули (I), в якій один або кілька атомів водню замінені одним або кількома атомами дейтерію, і в якій поширеність дейтерію в кожному положенні дейтерування сполуки загальної формули (I) є вищою, аніж природна поширеність дейтерію, що становить близько 0,015 %. Зокрема, у дейтерієвмісній сполуці загальної формули (I) поширеність дейтерію в будь-якому положенні дейтерування сполуки загальної формули (I) є вищою, ніж 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або 80 %, переважно вищою ніж 90 %, 95 %, 96 % або 97 %, ще більш переважно вищою ніж 98 % або 99 % в цьому положенні чи цих положеннях. Самозрозуміло, що частота перебування дейтерію в кожному положенні дейтерування не залежить від частоти перебування дейтерію в інших положеннях дейтерування.

Унаслідок селективного вбудовування одного або кількох атомів дейтерію в сполуку загальної формули (I) можуть відбуватися зміни фізико-хімічних властивостей (наприклад, кислотності [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основності [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], ліпофілії [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) і/або метаболічного профілю молекули, співвідношення між основною сполукою та метаболітами або кількості утворюваних метаболітів. Подібні зміни можуть забезпечувати певні терапевтичні переваги і тому за певних обставин виявлятися переважними. Описане зменшення швидкості та перемикання шляхів метаболізму, при якому змінюється співвідношення між метаболітами (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Ці зміни експозиції основної сполуки і метаболітів можуть мати важливі наслідки стосовно фармакодинаміки, переносимості та ефективності дейтерієвмісної сполуки загальної формули (I). В деяких випадках внаслідок заміни на дейтерій зменшується або припиняється утворення небажаного або токсичного метаболіту і посилюється утворення бажаного метаболіту (наприклад, невірапіну (Nevirapin): A. M. Sharma et al., Chem. Res.Toxicol., 2013, 26, 410; ефавіренцу (Efavirenz): A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В інших випадках головний ефект дейтерування полягає в зменшенні системного кліренсу. Внаслідок цього зростає біологічний період напіврозпаду сполуки. До потенційних клінічних переваг належать здатність до підтримання подібної системної експозиції зі зменшеними найвищими та збільшеними найнижчими рівнями. Залежно від співвідношення між фармакокінетикою та фармакодинамікою відповідної сполуки це може спричинити зменшення побічних ефектів і підвищення ефективності. Прикладами препаратів для досягнення цього ефекту дейтеризації є ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) і оданакатиб (Odanacatib) (K. Kassahun et al., WO2012/112363). Описані також інші випадки, в яких зменшення швидкості метаболізму спричиняло підвищення експозиції лікарської речовини без зміни системного кліренсу (наприклад, рофекоксиб (Rofecoxib): F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; телапревір (Telaprevir): F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтеровані лікарські речовини, які спричиняють такий ефект, можна застосовувати у меншій кількості (наприклад, шляхом зменшення кількості доз або самої дози для досягнення бажаної дії), і/або метаболічне навантаження під дією цих речовин є меншим.

Сполука загальної формули (I) може мати кілька потенційних місць дії метаболізму. Для оптимізації описаної вище дії на фізико-хімічні властивості і метаболічний профіль можна вибирати дейтерієвмісні сполуки загальної формули (I) з певним зразком однієї або кількох замін водню на дейтерій. Зокрема, атом/атоми дейтерію дейтерієвмісних сполук загальної формули (I) приєднані до атому вуглецю і/або перебувають у таких положеннях в сполуці загальної формули (I), які є місцями дії метаболічних ферментів, таких як, наприклад, цитохром P_{450}.

Окрім цього, винахід охоплює також проліки відповідних винаходові сполук. Поняття "проліки" при цьому означає сполуки, які самі можуть бути біологічно активними чи неактивними; проте, під час перебування в організмі вони перетворюються на відповідні винаходові сполуки (наприклад, у результаті метаболічних або гідролітичних процесів).

У рамках даного винаходу замісники і залишки, якщо не визначено інше, мають такі значення:

Алкіл у рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкільний залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, 1-метилпропіл, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, 1-етилпропіл, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-етил-бутил, 2-етилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил і 1,4,4-триметилпентил.

Алкілкарбоніл у рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкільний залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю і приєднану до атома вуглецю карбонільну групу. Наприклад і переважно слід вказати: метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл і трет-бутилкарбоніл.

Алкокси у рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкокси-залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси і трет-бутокси.

Циклоалкокси у рамках винаходу означає моноциклічний насичений алкільний залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів вуглецю, приєднаний через атом кисню. Наприклад і переважно слід вказати: циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси і циклогексилокси.

Циклоалкіл і карбоцикл у рамках винаходу означають моноциклічний насичений алкільний залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Циклоалкілкарбоніл у рамках винаходу означає моноциклічний насичений алкільний залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів вуглецю і приєднану до атома вуглецю карбонільну групу. Наприклад і переважно слід вказати: циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл і циклогептилкарбоніл.

Алкоксикарбоніл у рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкокси-залишок, що містить у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю і приєднану до атома кисню карбонільну групу. Наприклад і переважно слід вказати: метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Гетероцикл чи гетероцикліл у рамках винаходу означає моноциклічний або біциклічний насичений гетероцикл, що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів, один або два кільцевих гетероатоми, вибрані з ряду N, O, S, SO і/або SO_2, і приєднаний через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через кільцевий атом азоту. Наприклад, слід вказати: азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, піразолідиніл, тетрагідрофураніл, тіоланіл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, гексагідроазепініл і гексагідро-1,4-діазепініл. Переважними є азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл і морфолініл.

Азагетероцикліл у рамках винаходу означає моноциклічний або біциклічний, насичений або частково ненасичений гетероцикл, що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів, атом азоту, і може містити крім цього один або два додаткових кільцевих гетероатоми, вибраних із ряду N, O, S, SO і/або SO_2, і приєднаний через кільцевий атом азоту. Наприклад, слід вказати: піролідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксотіоморфолініл, гексагідроазепініл, гексагідро-1,4-діазепініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, індо-лініл, 8-азабіцикло[3,2,1]октаніл, 9-азабіцикло[3,3,1]нонаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл і квінуклідиніл.

Гетероарил у рамках винаходу означає моноциклічний або біциклічний ароматичний гетероцикл (гетероароматична сполука), що містить у кожному випадку вказану кількість кільцевих атомів, який містить до чотирьох однакових або різних кільцевих гетероатомів, вибраних із ряду N, O і/або S, і приєднаний через кільцевий атом вуглецю або необов'язково через кільцевий атом азоту. Наприклад і переважно слід вказати: фурил, піроліл, тієніл, піразоліл, імідазоліл, хінолініл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл і тіазиніл.

Моноалкіламінокарбоніл у рамках винаходу означає аміногрупу, приєднану через карбонільну групу, що містить лінійний або розгалужений алкільний замісник, який у кожному випадку містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламіно-карбоніл, н-бутиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, н-пентиламінокарбоніл і н-гексиламінокарбоніл.

Діалкіламінокарбоніл у рамках винаходу означає аміногрупу, яка приєднана через карбонільну групу і містить два однакових або різних нерозгалужених або розгалужених алкільних замісники, що містять у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: N,N-диметиламінокарбоніл, N,N-діетил-амінокарбоніл, N-етил-N-метиламінокарбоніл, N-метил-N-н-пропіламінокарбоніл, N-н-бу-тил-N-метиламінокарбоніл, N-трет-бутил-N-метиламінокарбоніл, N-н-пентил-N-метил-амінокарбоніл і N-н-гексил-N-метиламінокарбоніл.

Моноалкіламіносульфоніл у рамках винаходу означає аміногрупу, яка приєднана через сульфонільну групу і містить лінійний або розгалужений алкільний замісник, що в кожному

випадку містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, н-пропіламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, н-бутиламіносульфоніл, трет-бутиламіносульфоніл, н-пентил-аміносульфоніл і н-гексиламіносульфоніл.

Діалкіламіносульфоніл у рамках винаходу означає аміногрупу, яка приєднана через сульфонільну групу і містить лінійний або розгалужений алкільний замісник, що в кожному випадку містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: N,N-диметиламіносульфоніл, N,N-діетиламіносульфоніл, N-етил-N-метиламіносульфоніл, N-метил-N-н-пропіламіносульфоніл, N-н-бутил-N-метиламіносульфоніл, N-трет-бутил-N-метиламіносульфоніл, N-н-пентил-N-метиламіносульфоніл і N-н-гексил-N-метиламіносульфоніл.

Моноалкіламіно в рамках винаходу означає аміногрупу, яка містить лінійний або розгалужений алкільний замісник, що містить у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, н-бутиламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно і н-гексиламіно.

Діалкіламіно у рамках винаходу означає аміногрупу, яка містить два однакових або різних нерозгалужених або розгалужених алкільних замісники, що містять у кожному випадку вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад і переважно слід вказати: N,N-ди-метиламіно, N,N-діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, N-метил-N-н-пропіламіно, N-н-бутил-N-метиламіно, N-трет-бутил-N-метиламіно, N-н-пентил-N-метиламіно і N-н-гексил-N-метиламіно.

Галоген у рамках винаходу означає фтор, хлор, бром і йод. Переважними є хлор або фтор.

Оксогрупа в рамках винаходу означає атом кисню, який через подвійний зв'язок приєднаний до атома вуглецю.

У формулах групи, які можуть включати A, X і R^2, кінцева точка лінії, позначена #[1] чи #[2], чи #[3], чи #[4], чи #[5], чи *, чи **, чи ***, не призначена для приєднання атома вуглецю чи групи CH_2, а є компонентом зв'язку для відповідно позначеного атома, до якого приєднані A чи X, чи R^2.

Якщо залишки у відповідних винаходові сполуках заміщені, ці залишки, якщо не визначено інше, можуть бути одно- або кількаразово заміщеними. В рамках даного винаходу для всіх залишків, заміщених кількаразово, їх значення не залежать одне від одного. Переважним є заміщення одним або двома однаковими або різними замісниками. Цілком переважним є заміщення одним замісником.

У смислі даного винаходу поняття "лікування" або "лікувати" охоплює гальмування, уповільнення, затримання, полегшення, ослаблення, обмеження, зменшення, пригнічення, витиснення або виліковування від хвороби, недуги, захворювання, ураження або порушення здоров'я, від поширення процесу або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів. Поняття "терапія" при цьому слід розуміти як синонім поняття "лікування".

Поняття "профілактика"“ або "запобігання" в рамках даного винаходу застосовуються як синоніми і означають уникнення або зменшення ризику набути, зазнати, перенести або мати хворобу, недугу, захворювання, травму або порушення здоров’я, поширення або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів.

Лікування або профілактика хвороби, недуги, захворювання, травми або пошкодження здоров'я можуть бути здійснені частково або повністю.

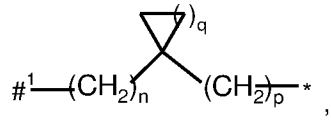
Переважною в рамках винаходу є сполука загальної формули (I), в якій

A означає (C_1-C_4)-алкілен,

причому (C_1-C_4)-алкілен може бути заміщений гідрокси, метокси, а також до трьох разів може бути заміщений фтором,

або

означає групу формули



,

в якій

n означає 1,

p означає 0,

q означає 1,

причому

#[1] означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

* означає зв'язок для R^1,

X означає $-CR^6R^7-$ або #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

причому #[2] означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де метил і етил до трьох разів можуть бути заміщені фтором,

R^7 означає водень, фтор або метил,

де метил до трьох разів може бути заміщений фтором,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

або

R^6 і R^4 разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

R^8 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де метил і етил до трьох разів можуть бути заміщені фтором,

R^9 означає водень, фтор або метил,

де метил до трьох разів може бути заміщений фтором,

або

R^8 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

R^1 означає (C_5-C_6)-циклоалкіл, феніл або 5-10-членний гетероарил,

причому (C_5-C_6)-циклоалкіл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, ціано, трифторметил, метил, етил, метокси і етокси,

де метил і етил до трьох разів можуть бути заміщені фтором,

причому феніл заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,

де феніл може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,

де метил і етил можуть бути заміщені метокси, гідрокси, монометиламіно або діетиламіно, а також до трьох разів можуть бути заміщені фтором,

або

причому 5-10-членний гетероарил може бути заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ди-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

або

причому 5-10-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом або 5-6-членним гетероциклілом,

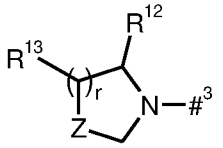
де 5-10-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил і 5-6-членний гетероцикліл можуть бути заміщені одним або

двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,

R^2 означає групу формули



,

в якій

$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

r означає 0 або 1,

Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$,

де

R^{14A} означає водень, галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, циклопропіл, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, етокси, циклопропокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, гідроксикарбоніл, амінокарбоніл або аміно,

де (C_1-C_4)-алкіл може бути заміщений гідрокси, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

R^{14B} означає водень, фтор, метил або трифторметил,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

R^{12} означає водень, ціано, метил, етил, ацетил або форміл,

де метил може бути заміщений гідрокси або до п'яти разів може бути заміщений фтором,

де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,

R^{13} означає водень, фтор або метил,

або

R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

або

R^{13} і R^{14A} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

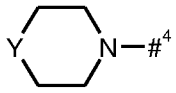
де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означає водень, якщо R^{12} не означає водень,

причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,

або

означає групу формули



в якій

$\#^4$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

Y означає NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, кисень або сірку,

де

R^{15} означає водень або метил,

R^{16A} означає водень або метил,

R^{16B} означає водень або метил,

R^3 означає водень або метил,

R^4 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ди-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де метил і етил до трьох разів можуть бути заміщені фтором,

R^5 означає водень, фтор або метил,

де метил до трьох разів може бути заміщений фтором,

або

R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

а також солі, сольвати і сольвати солей сполуки формули (I).

Особливо переважною в рамках винаходу є сполука загальної формули (I), в якій

A означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-***$,

причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,

R^7 означає водень, фтор або метил,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

R^1 означає феніл або 5-6-членний гетероарил,

причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,

де циклопентил, циклогексил, (C_5-C_6)-гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,

або

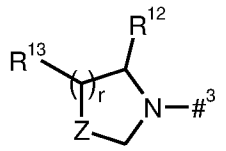
причому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламіно-карбоніл,

причому 5-6-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,

де 5-6-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

R^2 означає групу формули



,

в якій

$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

r означає 0 або 1,

Z означає сірку або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,

Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,

де в кожному випадку

R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,

R^{14B} означає водень або фтор,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,

де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,

R^{13} означає водень, фтор або метил,

або

R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

або

R^{13} і R^{14A} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,

причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,

R^3 означає водень,

R^4 означає водень, фтор або метил,

R^5 означає водень,

а також солі, сольвати і сольвати солей сполуки формули (I).

Особливо переважною в рамках винаходу є сполука загальної формули (I), в якій

A означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-***$,

причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,

R^7 означає водень, фтор або метил,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,

R^9 означає водень, фтор або метил,

R^1 означає феніл або 5-6-членний гетероарил,

причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етокси-карбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,

де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,

або

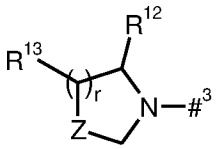
причому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифтор-етокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,

причому 5-6-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,

де 5-6-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

R^2 означає групу формули



в якій
#^{3} означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає сірку або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,
Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,
де в кожному випадку
R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,
R^{14B} означає водень або фтор,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або метил,
або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
або
R^{13} і R^{14A} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
R^3 означає водень,
R^4 означає водень, фтор або метил,
R^5 означає водень,
а також солі, сольвати і сольвати солей сполуки формули (I).
Особливо переважною в рамках винаходу є сполука загальної формули (I), в якій
A означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** або #^{5}-CH_2CF_2-***,
причому #^{5} означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому *** означає зв'язок для групи R^1,
X означає -#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,
причому #^{2} означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5-,
причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому
R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,
R^7 означає водень, фтор або метил,
або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,
R^9 означає водень, фтор або метил,
R^1 означає феніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил,
причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етокси-карбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл,

метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, піразолілом або піридилом,

де циклопентил, циклогексил, піразоліл або піридил можуть бути заміщені одним або двома метильним або етильним замісниками,

або

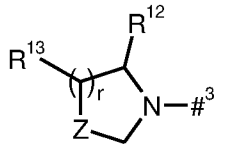
причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,

причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил можуть бути анельовані із циклопентилом, циклогексилом, фенілом або піридилом,

де піридил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, феніл і піридил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

R^2 означає групу формули



,

в якій

$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

r означає 0 або 1,

Z означає сірку S або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,

Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,

де в кожному випадку

R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,

R^{14B} означає водень або фтор,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,

де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,

R^{13} означає водень, фтор або метил,

або

R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

або

R^{13} і R^{14A} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,

причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,

причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,

R^3 означає водень,

R^4 означає водень, фтор або метил,

R^5 означає водень,

а також солі, сольвати і сольвати солей сполуки формули (I).

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

A означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-***$,

причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

A означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$ або $-CH_2CH_2-$,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

A означає $-CH_2-$,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,

R^7 означає водень, фтор або метил,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

X означає $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,

R^7 означає водень, фтор або метил,

або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,

R^9 означає водень, фтор або метил,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил або трифторметил,

R^7 означає водень,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає трифторметил,

R^7 означає водень,

R^8 означає водень,

R^9 означає водень,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,

причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень,

R^7 означає водень,
R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,
R^9 означає водень, фтор або метил,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
X означає -#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,
причому #^{2} означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,
причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому
R^6 означає водень,
R^7 означає водень,
R^8 означає фтор,
R^9 означає фтор,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
X означає -#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**,
причому #^{2} означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5,
причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому
R^6 означає водень,
R^7 означає водень,
R^8 означає водень,
R^9 означає водень,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^1 означає феніл або 5-6-членний гетероарил,
причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етокси-карбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,
або
причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,
де циклопентил, циклогексил, (C_5-C_6)-гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,
або
причому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифтор-етокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,
причому 5-6-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,
де 5-6-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де циклопентил, циклогексил 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^1 означає 5-6-членний гетероарил,
причому 5-6-членний гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифтор-етокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,
причому 5-6-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,
де 5-6-членний гетероарил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

R^1 означає феніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил,

причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етокси-карбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, піразолілом або піридилом,

де циклопентил, циклогексил, піразоліл або піридил можуть бути заміщені одним або двома замісниками метил або етил,

або

причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,

причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил можуть бути анельовані із циклопентилом, циклогексилом, фенілом або піридилом,

де піридил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, феніл і піридил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

R^1 означає феніл,

причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етокси-карбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, піразолілом або піридилом,

де циклопентил, циклогексил, піразоліл або піридил можуть бути заміщені одним або двома метильному або етильному замісниками,

а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

R^1 означає піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл або оксадіазоліл,

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, піразолілом або піридилом,

де циклопентил, циклогексил, піразоліл або піридил можуть бути заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,

причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,

причому піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил можуть бути анельовані із циклопентилом, циклогексилом, фенілом або піридилом,

де піридил може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, феніл і піридил можуть бути заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

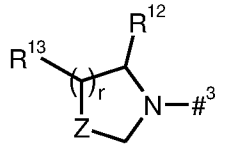
а також її сольвати, солі і сольвати солей.

Особливо переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій

R^1 означає піридил,

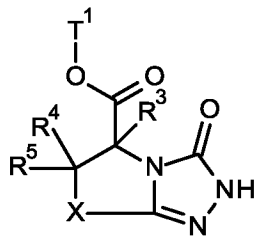
причому піридил може бути заміщений одним або двома замісниками, незалежно один від

одного вибрані з групи, що включає фтор, хлор, трифторметил і метокси,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.
Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^2 означає групу формули



,

в якій
$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає сірку S або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,
Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,
де в кожному випадку
R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,
R^{14B} означає водень або фтор,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або метил,
або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
або
R^{13} і R^{14A} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.
Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^3 означає водень,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.
Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^4 означає водень, фтор або метил,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.
Переважною в рамках винаходу є також сполука формули (I), в якій
R^5 означає водень,
а також її сольвати, солі і сольвати солей.
Іншим предметом винаходу є спосіб одержання відповідних винаходові сполук формули (I), який відрізняється тим, що
[A] сполуку формули (II)

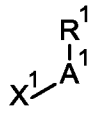


(II),

в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення,
а

T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



(III),

в якій

A^1 означає -CH_2-,-$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** або #^{5}-CH_2CF_2-***,

причому #^{5} означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

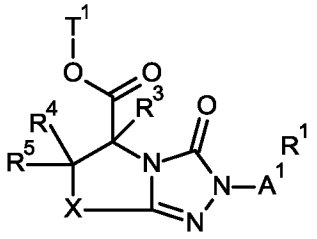
причому *** означає зв'язок для групи R^1,

R^1 має наведені вище значення,

а

X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси} або тозилат {[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси},

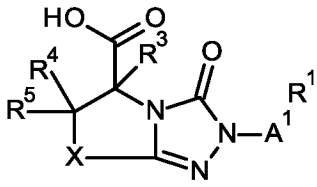
на сполуку формули (IV)



(IV),

в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, X і T^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

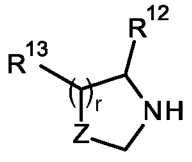
цю сполуку потім шляхом видалення групи "T^1" в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти піддають перетворенню на сполуку формули (V)



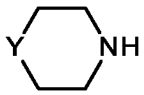
(V),

в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення,

і цю сполуку потім піддають перетворенню в інертному розчиннику в умовах амідного сполучення із аміном формули (VI-A) чи (VI-B)



(VI-A), чи



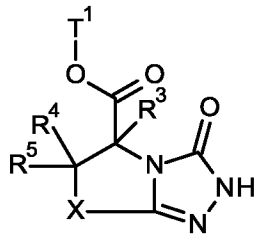
(VI-B),

в якій Y, Z, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають вищенаведені значення,

а потім відщеплюють необов'язково наявні захисні групи відомими фахівцям методами, і одержану в результаті сполуку формули (I) необов'язково із застосуванням відповідних (i) розчинників і/або (ii) кислот або основ перетворюють на її сольвати, солі і/або сольвати солей,

або

[B] сполуку формули (VII)



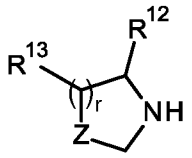
(II),

в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення,

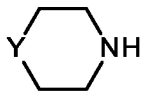
а

T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи із аміном формули (VI-A) чи (VI-B)



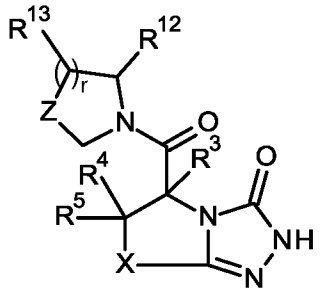
(VI-A), чи



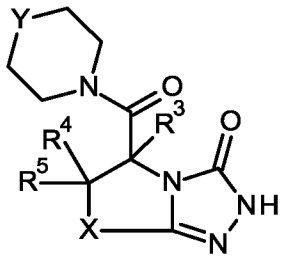
(VI-B),

в якій Y, Z, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають вищенаведені значення,

на сполуку формули (XXIII-A) чи (XXIII-B)



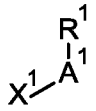
(XXIII-A) чи



(XXIII-B),

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y і Z і у кожному випадку мають вищенаведені значення,

цю сполуку піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



(III),

в якій

A^1 означає -CH_2-,-CH(CH_3)-, -CH_2CH_2-, #^{5}-CH_2CH(CH_3)-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** або #^{5}-CH_2CF_2-***,

причому #^{5} означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

R^1 має наведені вище значення,

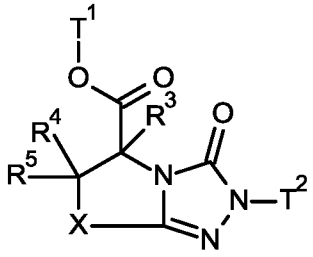
а

X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)-сульфоніл]окси} або тозилат {[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси},

і потім необов'язково наявні захисні групи відщеплюють відомими фахівцям методами, а одержані в результаті сполуки формули (I) необов'язково із застосуванням відповідних (i) розчинників і/або (ii) кислот або основ перетворюють на її сольвати, солі і/або сольвати солей,

або

[C] сполуку формули (VII)



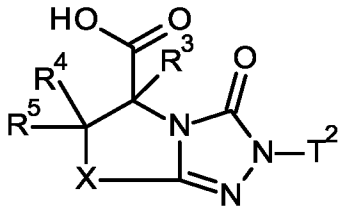
(VII),

в якій R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення, а

T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

T^2 означає 4-метокси-бензил, бензил, аліл, β-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM), метоксиметил (MOM) або бензилоксиметил,

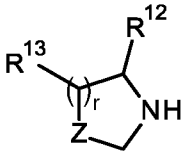
шляхом гідролізу естерної групи в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти піддають перетворенню на сполуку формули (VIII)



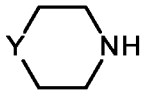
(VIII),

в якій R^3, R^4, R^5, T^2 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення,

цю сполуку потім піддають перетворенню в інертному розчиннику в умовах амідного сполучення із аміном формули (VI-A)



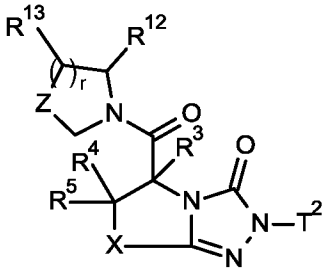
(VI-A) чи



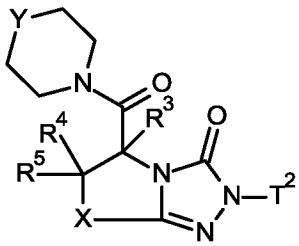
(VI-B),

в якій Z, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають вищенаведені значення,

на сполуку формули (IX-A) чи (IX-B)



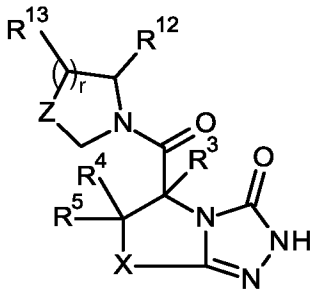
(IX-A) чи



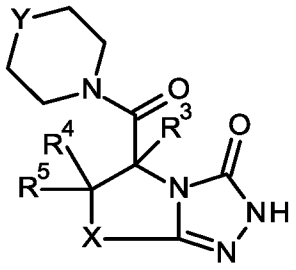
(IX-B),

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y і Z і у кожному випадку мають вищенаведені значення,

видаляють захисну групу "T^2" в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти або необов'язково в присутності відповідного паладієвого каталізатора, і одержану в результаті сполуку формули (X-A) чи (X-B)



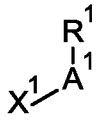
(X-A) чи



(X-B),

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y і Z і у кожному випадку мають вищенаведені значення,

піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



(III),

в якій

A^1 означає $-CH_2-$,$-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-***$,

причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

R^1 має наведені вище значення,

а

X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси} або тозилат {[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси},

а потім необов'язково наявні захисні групи відщеплюють відомими фахівцям методами, і одержану в результаті сполуку формули (I) необов'язково із застосуванням відповідних (i) розчинників і/або (ii) кислот або основ перетворюють на її сольвати, солі і/або сольвати солей.

Сполуки формул (III), (VI-A) і (VI-B) є комерційно доступними, відомими з літератури або можуть бути одержані способами, аналогічними відомим із літератури.

Інертними розчинниками для здійснення стадії способу (II) + (III) → (IV) та (X) + (III) → (I) є, наприклад, галогеновуглеводні, такі як дихлорметан, тетрахлорметан, трихлорметан або хлорбензол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, глікольдиметиловий етер або диметиловий етер діетиленгліколя, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або нафтові фракції, спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, 2,2,2-трифторетанол, або інші розчинники, такі як ацетон, метилетилкетон, етилацетат, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU), N-метилпіролідон (NMP) або піридин Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважно застосовують диметилформамід або ацетонітрил.

Придатними до застосування для здійснення стадії способу (II) + (III) → (IV) та (X) + (III) → (I) основами є звичайні неорганічні або органічні основи. До них належать переважно літій, натрій, калій, гідроксиди лужних металів, такі як, наприклад, гідроксид літію, натрію або калію, алкоголяти, такі як трет-бутилат калію, метанолат, етанолат, карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як карбонати літію, натрію, калію, кальцію або цезію, необов'язково із додаванням йодиду лужного металу, такого як, наприклад, йодид натрію або калію, або органічні аміни, такі як триетиламін, н-метилморфолін, N-метилпіперидин, N,N-діізопропілетиламін, 1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU) або 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO®). Переважно застосовують карбонат цезію.

Реакцію здійснюють загалом в діапазоні температур від 0 °C до +120 °C, переважно від +20 °C до +80 °C, цілком переважно при кімнатній температурі, необов'язково у мікрохвильовій печі. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском

(наприклад, від 0,5 до 5 бар).

Гідроліз естерів сполук (IV) на сполуки формули (V) чи сполук (VII) на сполуки формули (VIII) здійснюють традиційними методами шляхом обробки естерів в інертних розчинниках кислотами або основами, причому в останньому випадку утворювані спочатку солі шляхом обробки кислотою перетворюють на вільні карбонові кислоти. Розщеплення трет-бутилового естеру здійснюють переважно кислотами.

Інертними розчинниками, придатними для здійснення цих реакцій, є вода або традиційно застосовувані для розщеплення естерів органічні розчинники. До них належать переважно спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або трет-бутанол, або етери, такі як діетилетер, тетрагідрофуран, діоксан або глікольдиметиловий етер, або інші розчинники, такі як ацетон, дихлорметан, диметилформамід або диметилсульфоксид. Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Для основного гідролізу естерів переважно застосовують суміші води з діоксаном, тетрагідрофураном, метанолом і/або етанолом, і/або н-пропанолом. При застосуванні трифтороцтової кислоти для перетворення переважно застосовують дихлорметан, а при перетворенні із застосуванням хлороводню переважно застосовують тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан або воду.

Придатними до застосування основами є традиційні неорганічні основи. До них належать переважно гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як, наприклад, гідроксид натрію, літію, калію або барію, або карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як, наприклад, карбонат натрію, калію або кальцію. Особливо переважними є гідроксиди натрію або літію.

Кислотами, придатними для розщеплення естерів, загалом є сірчана кислота, хлороводень/соляна кислота, бромоводень/бромоводнева кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або трифторметансульфонова кислота, або їх суміші, необов'язково із додаванням води. Переважними є хлороводень або трифтороцтова кислота для розщеплення трет-бутилового естеру і соляна кислота для розщеплення метилового естеру.

Розщеплення естерів загалом здійснюють у діапазоні температур від 0 °C до +100 °C, переважно від +0 °C до +50 °C, особливо переважно при кімнатній температурі.

Вказані перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення в кожному випадку здійснюють під нормальним тиском.

Інертними розчинниками, які застосовують для здійснення амідного сполучення (V) + (VI-A) → (I) чи (V) + (VI-B) → (I), чи (VIII) + (VI-A) → (IX-A), чи (VIII) + (VI-B) → (IX-B), є, наприклад, етери, такі як діетилетер, діоксан, тетрагідрофуран, глікольдиметиловий етер або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, галогеновуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлор-етан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, етиловий естер оцтової кислоти, ацетонітрил, піридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважними є дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід або суміші цих розчинників.

Придатними конденсуючими агентами для амідоутворення (V) або (VIII) + (VI-A) → (IX-A) чи (VIII) + (VI-B) → (IX-B) є, наприклад, карбодііміди, такі як N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-, N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або N-(3-диметиламіно-пропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDC), похідні фосгену, такі як N,N'-карбоніл-діімідазол (CDI), сполуки 1,2-оксазолу, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазол-3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метил-ізоксазолу перхлорат, ациламіносполуки, такі як 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або ізобутилхлорформіат, ангідрид пропанфосфонової кислоти (T3P), 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін, діетиловий естер ціанофосфо-нової кислоти, біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат, бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідино)-фосфонію гексафторфосфат (PyBOP), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафтор-фосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) або O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TCTU), необов'язково в комбінації з додатковими допоміжними речовинами, такими як 1-гідроксибензотриазол (HOBt) або N-гідроксисукцинімід (HOSu), а також, як основи, карбонати лужних металів, наприклад карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, або органічні основи, такі як триалкіламіни,

наприклад триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин або N,N-діізопропілетиламін. Переважно застосовують HATU.

Реакції конденсації (V) + (VI-A) → (I) чи (V) + (VI-B) → (I), чи (VIII) + (VI-A) → (IX-A), чи (VIII) + (VI-B) → (IX-B) загалом здійснюють у діапазоні температур від -20 °C до +100 °C, переважно при температурі від 0 °C до +60 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним, зниженим або підвищеним тиском (наприклад від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

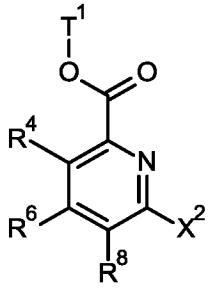
Альтернативно карбонові кислоти формули (V) чи (VIII) спочатку можна також перетворювати на відповідний хлорид карбонової кислоти, який потім піддають безпосередньому або окремому перетворенню із аміном формули (VI) на відповідні винаходові сполуки. Утворення хлоридів карбонової кислоти із карбонових кислот здійснюють відомими фахівцям методами, наприклад шляхом обробки тіонілхлоридом або оксалілхлоридом у присутності відповідної основи, наприклад у присутності піридину, а також необов'язково із додаванням диметилформаміду, необов'язково у відповідному інертному розчиннику.

Відщеплення захисної групи на стадії реакції (IX) → (X) при цьому здійснюють традиційними методами, відомими із галузі хімії захисних груп, переважно шляхом перетворення із застосуванням кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, у дихлорметані, за допомогою основи, такої як, наприклад, розчин аміаку в метанолі, гідрогенолізу в присутності паладієвого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, у інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол або етиловий естер оцтової кислоти, 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ) або нітрат амонію-церію (IV) (CAN) [див. також, наприклад, публікацію T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, видавництво Wiley, Нью_Йорк, 1999].

Інертними розчинниками для здійснення перетворення (II) + (VI-A) → (XXIII-A) чи (II) + (VI-B) → (XXIII-B) є, наприклад, піролідин, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран або дихлорметан. Переважно застосовують піролідин.

Перетворення (II) + (VI-A) → (XXIII-A) чи (II) + (VI-B) → (XXIII-B) загалом здійснюють у діапазоні температур від 20 °C до +200 °C, переважно при температурі від 80 °C до +200 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним або підвищеним тиском (наприклад, від 1 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

Сполуки формули (II), в яких X означає #^{2}-CR^{6}R^7-CR^{8}R^9-**, а R^3, R^7 і R^9 означають водень, можуть бути одержані шляхом перетворення сполуки формули (XI)



(XI),

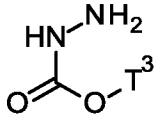
в якій

T^1 означає (C$_1$-C$_4$)-алкіл або бензил,

X^2 означає фтор, хлор, бром або йод,

а R^4, R^6 і R^8 у кожному випадку мають наведені вище значення,

піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи і необов'язково паладієвого каталізатора зі сполукою формули XII

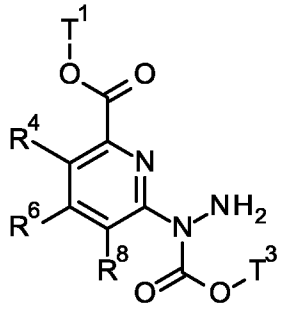


(XII),

в якій

T^3 означає бензил або трет-бутил,

на сполуку формули (XIII)

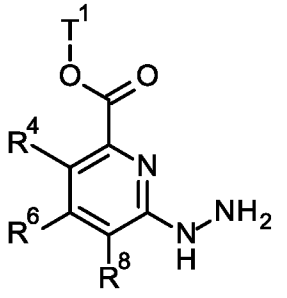


(XIII),

в якій

R^4, R^6, R^8,T^1 і T^3 у кожному випадку мають вищевказані значення,

захисну групу T^3 відщеплюють у відповідному інертному розчиннику шляхом гідрогенолізу в присутності паладієвого каталізатора, а утворену в результаті сполуку формули (XIV)

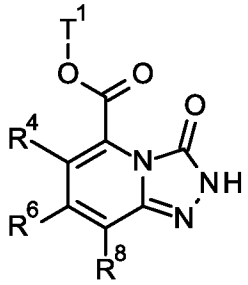


(XIV),

в якій

R^4, R^6, R^8 і T^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

піддають циклізації у відповідному розчиннику із застосуванням похідної фосгену на сполуку формули (XV),



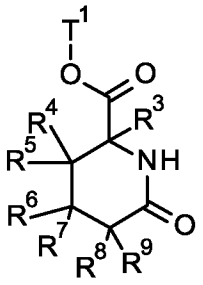
(XV),

в якій R^4, R^6, R^8 і T^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

а потім гідрують у відповідному розчиннику в присутності паладієвого каталізатора в атмосфері водню,

і одержану в результаті сполуку формули (II) необов'язково із застосуванням відповідних (i) розчинників і/або (ii) кислот або основ перетворюють на її сольвати, солі і/або сольвати солей.

Сполуки формули (II) чи (IV), в яких X означає #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**, можуть бути одержані шляхом перетворення сполуки формули (XVI)

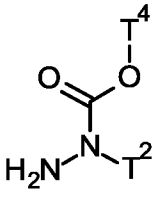


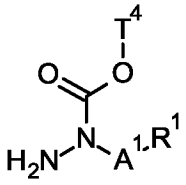
(XVI),

в якій T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

а R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 і R^9 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

піддають перетворенню у відповідному розчиннику в присутності тетрафторборату триметилоксонію зі сполукою формули (XVII-A) чи (XVII-B)





(XVII-A) чи (XVII-B),

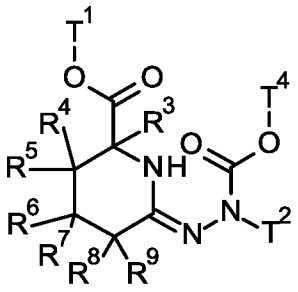
в якій

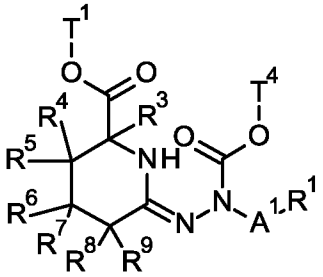
T^2 означає 4-метокси-бензил,

T^4 означає метил або етил,

а A^1 і R^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

на сполуку формули (XVIII-A) чи (XVIII-B)



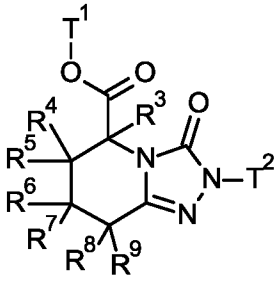


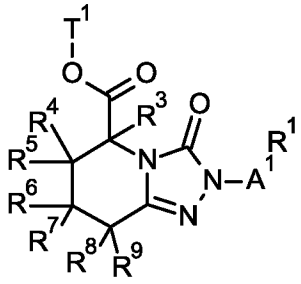
(XVIII-A) чи (XVIII-B),

в якій

A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 T^1, T^2 і T^4 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

піддають циклізації у відповідному розчиннику на сполуку формули (XIX-A) чи (XIX-B)





(XIX-A) чи (XIX-B),

в якій A^1, R^1,R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 T^1 і T^2 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

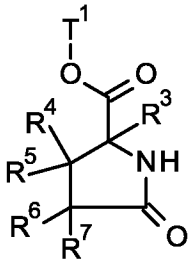
і для сполук формули (XIX-A) після цього захисну групу T^2 видаляють в інертному розчиннику в присутності відповідної кислоти,

а одержані в результаті сполуки формули (II) необов'язково із застосуванням відповідних (i) розчинників і/або (ii) кислот або основ перетворюють на її сольвати, солі і/або сольвати солей.

Сполуки формули (XIX-B) відповідають сполукам формули (IV), якщо у формулі (IV) X означає #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**.

Сполуки формули (VII) відповідають сполукам формули (XIX), якщо у формулі (VII) X означає #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**.

Сполуки формули (II), в яких X означає -CR^6R^7-, можуть бути одержані шляхом перетворення сполуки формули (XX)

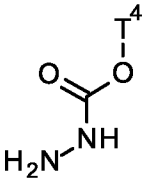


(XX),

в якій T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

а R^3, R^4, R^5, R^6 і R^7 у кожному випадку мають вищенаведені значення,

у відповідному розчиннику спочатку в присутності тетрафторборату триметилоксонію, а потім зі сполукою формули (XXI)

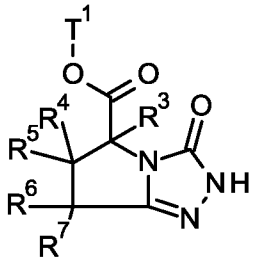


(XXI),

в якій

T^4 означає метил, етил, трет-бутил або бензил,

на сполуку формули (XXII)



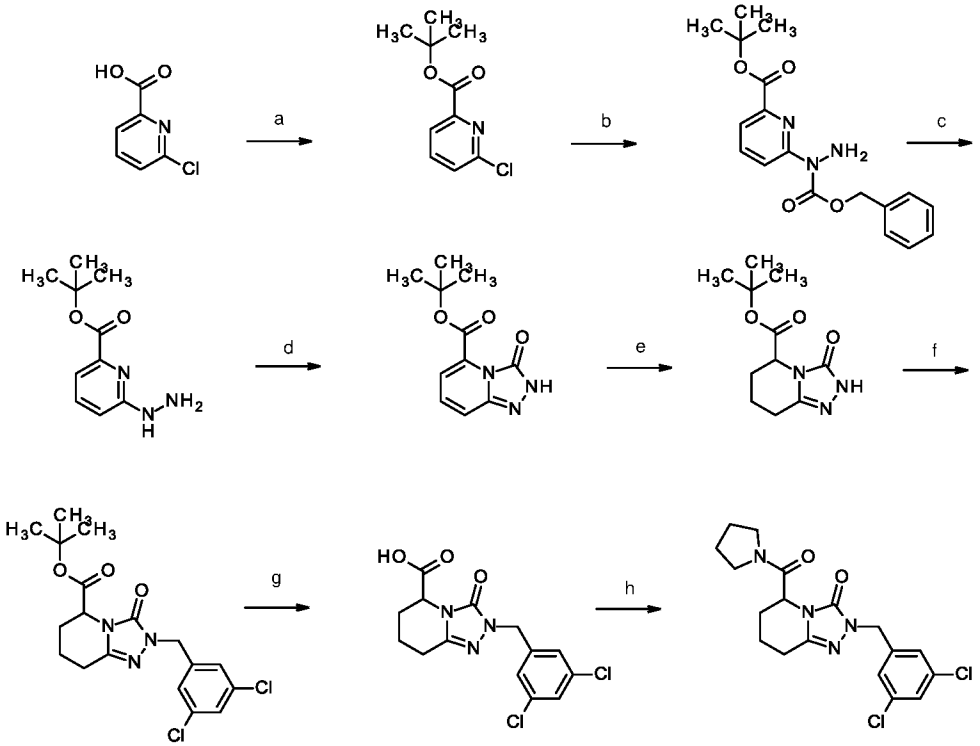
(XXII),

в якій R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 і T^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення.

Сполуки формул (XI), (XII), (XVII-A), (XVII-B), (XX) і (XXI) є комерційно доступними, відомими з літератури або можуть бути одержані відомими з літератури способами.

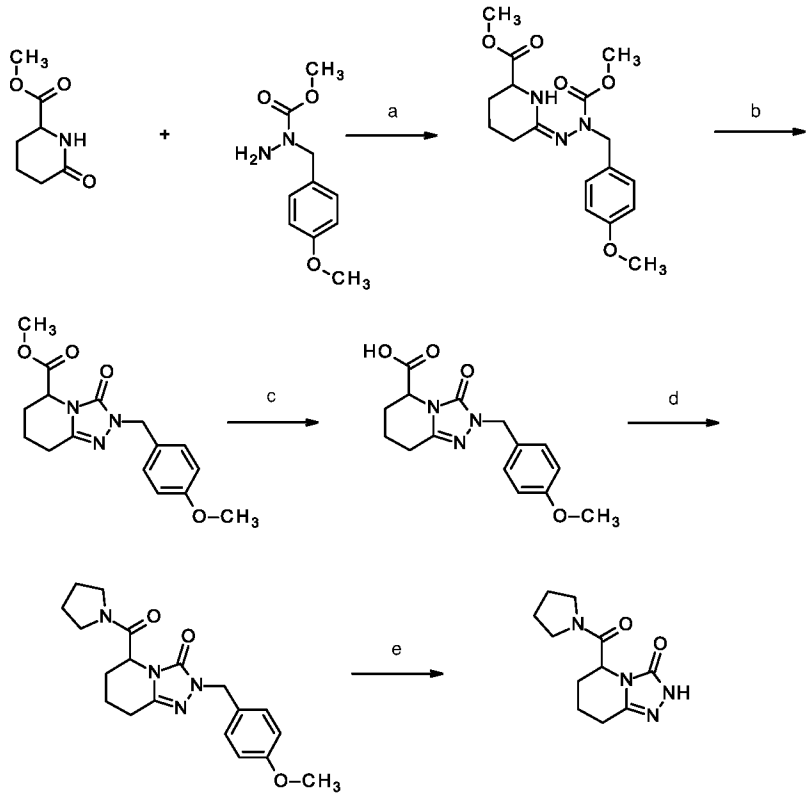
Описані способи пояснюються далі на прикладах за допомогою наведених далі схем (Схема 1-3):

Схема 1:



a) трет-бутанол, піридин, п-толуолсульфонілхлорид, КТ; b) бензилкарбазат, карбонат цезію, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, біс(дибензиліденацетон)паладій (0) у толуолі 80 °С; c) Pd/C 5 %, 1 бар H_2 у толуолі/метанолі, КТ; d) карбонілдіімідазол, ТГФ, КТ; e) Pd/C 5 %, 34,5 бар H_2 у толуолі/метанолі, КТ; f) карбонат цезію, 1-(бромметил)-3,5-дихлор-бензол в ацетонітрилі, КТ; g) HCl у 1,4-діоксані, КТ; h) HATU, триетиламін, піролідин у ТГФ, КТ.

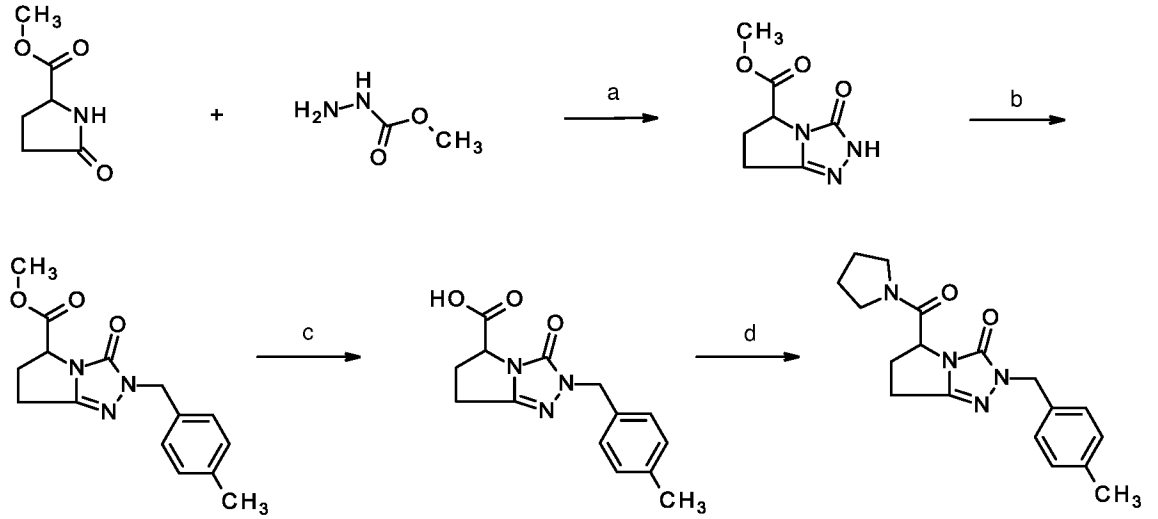
Схема 2:



a) 1. метил-(5RS)-6-оксопіперидин-2-карбоксилат, тетрафторборат триметилоксонію, дихлорметан, КТ; 2. метил-1-(4-метоксибензил)гідразинкарбоксилат, дихлорметан, КТ; b) ДМФ, 150 °С; c)) гідроксид літію, ТГФ/вода, КТ; d) HATU, триетиламін, піролідин у ДМФ, КТ; e)

трифтороцтова кислота, 150 °C.

Схема 3:



a) 1. тетрафторборат триметилоксонію і метил-5-оксо-L-пролінат у дихлорметані, КТ; 2. метиловий естер гідразинмурашиної кислоти, КТ; 3. ДМФ, 170 °C; b) карбонат цезію, 1-(бромметил)-4-метилбензол в ацетонітрилі, КТ; c) гідроксид літію у воді/ТГФ, КТ; d) HATU, діізопропілетиламін, піролідин у ДМФ/дихлорметані, КТ.

Стадію способу (XI) + (XII) → (XIII) здійснюють в розчиннику. який є інертним в умовах реакції. Придатними розчинниками є наприклад етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, діетилетер, ди-н-бутиловий етер, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, спирти, такі як трет-бутанол або амілоспирти, або інші розчинники, такі як диметилформамід (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), диметилацетамід (DMA), толуол або ацетонітрил. Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважними є трет-бутанол, 1,4-діоксан і толуол.

Стадію способу (XI) + (XII) → (XIII) здійснюють у присутності відповідного паладієвого каталізатора. Придатними до застосування паладієвими каталізаторами є, наприклад, паладій на активованому вугіллі, ацетат паладію (II), біс(дибензиліденацетон)паладій (0), хлорид тетракіс-(трифенілфосфін)-паладію (0), біс-(трифенілфосфін)-паладій (II), хлорид біс-(ацетонітрил)-паладію (II), [1,1'-біс(дифеніл-фосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) і відповідний комплекс дихлорметану, необов'язково в поєднанні із додатковими фосфановими лігандами, такі як, наприклад, 2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP), (2-біфеніл)ди-трет-бутилфосфін, дициклогексил-[2',4',6'-трис(1-метилетил)-біфеніл-2-іл]фосфан (XPhos), біс(2-фенілфосфінофеніл)етер (DPEphos) або 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) [див., наприклад, публікацію Hassan J. et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469], 2-(дициклогексилфосфін)-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триізопропіл-1,1′-біфеніл (BrettPhos), 2-дициклогексилфосфіно-2′,6′-диметоксибіфеніл (SPhos), 2-дициклогексилфосфіно-2′,6′-діізопропоксибіфеніл (RuPhos), 2-(ди-т-бутил-фосфіно)-3-метокси-6-метил-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл (RockPhos) і 2-ди-трет-бутилфосфіно-2′,4′,6′-триізопропілбіфеніл (трет-бутил-XPhos). Можна також застосовувати відповідні прекаталізатори, такі як хлор-[2-(дициклогексилфосфін)-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триізопропіл-1,1′-біфеніл][2-(2-аміноетил)-феніл]паладій (II) (прекаталізатор BrettPhos) [див., наприклад, публікацію S. L. Buchwald et al., Chem. Sci. 2013, 4, 916], необов'язково у поєднанні із додатковими фосфановими лігандами, таким як 2-(ди-циклогексилфосфін)-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триізопропіл-1,1′-біфеніл (BrettPhos). Переваж-ними є біс(дибен-зиліденацетон)паладій (0) у комбінації з 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантеном (Xantphos), а також хлор-[2-(дициклогексилфосфін)-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триізопропіл-1,1′-біфеніл][2-(2-аміноетил)-феніл]паладій (II) (прекаталізатор Brett-Phos).

Перетворення (XI) + (XII) → (XIII) здійснюють у присутності відповідної основи. Основами, придатними до застосування у цьому перетворенні, є традиційні неорганічні або органічні основи. До них належать переважно карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як карбонати літію, натрію, калію, калію або цезію, гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксиди натрію, калію або барію, фосфати лужних або лужноземельних металів, такі як фосфат калію, алкоголяти лужних металів, такі як трет-бутилат натрію або калію і метанолат натрію, фенолати лужних металів, такі як фенолат натрію, аміди, такі як амід натрію, біс(триметилсиліл)амід літію, натрію або калію, або діізопропіламід літію, або органічні

аміни, такі як 1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU). Переважно застосовують карбонат цезію, карбонат калію, трет-бутилат натрію або калію, або біс(триметилсиліл)амід літію.

Стадію способу (XI) + (XII) → (XIII) загалом здійснюють у діапазоні температур від 0 °C до +200 °C, переважно від +10 °C до +150 °C. Перетворення можна здійснювати також у закритому трубчатому реакторі із застосуванням мікрохвильового випромінювання. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском або в закритому трубчатому реакторі із застосуванням мікрохвильового випромінювання при температурі вище або нижче точки кипіння застосовуваного розчинника. Переважним є здійснення реакцій у закритому трубчатому реакторі із застосуванням мікрохвильового випромінювання при температурі вище точки кипіння розчинника та під підвищеним тиском із застосуванням або без застосування мікрохвильового випромінювання.

Відщеплення захисної групи на стадії (XIII) → (XIV) реакції при цьому здійснюють традиційними методами, відомими з галузі хімії захисних груп, переважно шляхом перетворення із застосуванням кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, гідрогенолізу в присутності паладієвого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол або етилацетат [див. також, наприклад, публікацію T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, видавництво Wiley, Нью-Йорк, 1999].

Інертними розчинниками для здійснення стадії (XIV) → (XV) способу є, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, галогеновуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, етиловий естер оцтової кислоти, ацетонітрил, піридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважними є дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід або суміші цих розчинників.

Похідними фосгену, придатними для здійснення стадії (XIV) → (XV) способу, є, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазол (CDI), трихлорметиловий етер хлормурашиної кислоти (дифосген), біс(трихлор-метил)карбонат (трифосген) або ариловий естер хлормурашиної кислоти. Переважно застосовують N,N'-карбонілдіімідазол (CDI).

Стадію способу (XIV) → (XV) загалом здійснюють у діапазоні температур від -20 °C до +100 °C, переважно при температурі від 0 °C до +60 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

Інертними розчинниками для здійснення стадії (XV) → (II) способу є, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, або інші розчинники, такі як ацетон, етиловий естер оцтової кислоти, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважними є дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід або суміші цих розчинників.

Стадію способу (XV) → (II) загалом здійснюють у діапазоні температур від -20 °C до +100 °C, переважно при температурі від 0 °C до +60 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним або підвищеним тиском водню (наприклад, від 1,0 до 100 бар). Загалом перетворення здійснюють під підвищеним тиском водню.

Інертними розчинниками для здійснення стадії (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) чи (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B), чи (XXI + (XXI) → (XXII) способу є, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, галогеновуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметил-пропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважним є дихлорметан.

Стадію (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) чи (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B), чи (XXI + (XXI) → (XXII) способу загалом здійснюють в діапазоні температур від -20 °C до +100 °C, переважно при температурі від 0 °C до +60 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним

або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

Інертними розчинниками для здійснення стадії (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) чи (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B), чи (XXI + (XXI) → (XXII) способу є, наприклад, етери, такі як діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, галогеновуглеводні, такі як трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, етилацетат, ацетонітрил, піридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважним є N,N-диметилформамід.

Стадію (XVI) + (XVII-A) → (XVIII-A) чи (XVI) + (XVII-B) → (XVIII-B) способу загалом здійснюють в діапазоні температур від 20 °C до +100 °C, переважно при температурі від 0 °C до +60 °C, від 20 °C до +250 °C переважно при температурі від 100 °C до +200 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

Інертними розчинниками для здійснення стадії (XVIII-A) → (XIX-A) чи (XVIII-B) → (XIX-B) способу є, наприклад, етери, такі як діетиловий етер, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий етер гліколю або диметиловий етер діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції нафти, галогеновуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, етилацетат, ацетонітрил, піридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N,N'-диметилпропіленкарбамід (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим є також застосування сумішей вказаних розчинників. Переважними є дихлорметан і ацетонітрил.

Стадію (XVIII-A) → (XIX-A) чи (XVIII-B) → (XIX-B) способу загалом здійснюють в діапазоні температур від 20 °C до +250 °C, переважно при температурі від 100 °C до +200 °C. Перетворення можна здійснювати під нормальним, підвищеним або зниженим тиском (наприклад, від 0,5 до 5 бар). Загалом перетворення здійснюють під нормальним тиском.

У вихідних сполуках згідно з формулою (II) і (VII) необов'язково наявні гідрокси-, аміно- і/або амідо-групи, якщо це є доцільним або необхідним, можна застосовувати також у тимчасовій захищеній формі, а потім вивільняти їх знову наприкінці відповідної послідовності реакцій [стосовно придатності до застосування, введення і видалення таких захисних груп див., наприклад. публікацію T.W.Greene і P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, видавництво Wiley, Нью-Йорк, 1999).

Інші відповідні винаходові сполуки необов'язково можуть бути одержані також шляхом перетворення функціональних груп окремих замісників, зокрема вказаних в описі для R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, виходячи з одержаних описаним вище способом сполук формули (I). Ці перетворення здійснюють традиційними, відомими фахівцям методами, які охоплюють, наприклад, такі реакції, як реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення, окиснення, відновлення, гідрування, каталізованих перехідними металами реакцій конденсації, відщеплення, алкілювання, амінування, естерифікації, розщеплення естерів, етерифікації, розщеплення етерів, утворення карбонамідів, дегідратації, а також введення і видалення тимчасових захисних груп.

Докладні інструкції наведені також в експериментальній частині в розділі щодо одержання вихідних сполук і проміжних продуктів.

Пояснення до креслень:

Фіг. 1: Приклад 237 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 2: Приклад 358 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 3: Приклад 454 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 4: Приклад 108 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 5: Приклад 113 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 6: Приклад 157 у комплексі із pig PREP.

Фіг. 7: Приклад 026 у комплексі із pig PREP.

Відповідні винаходові сполуки мають цінні фармакологічні властивості і можуть бути застосовані для профілактики і лікування захворювань людей і тварин.

Відповідні винаходові сполуки є потужними, хімічно стабільними інгібіторами пролін-ендопептидази людини (PREP, PE, пролін-олігопептидаза, POP) і тому придатні до лікування і/або профілактики захворювань і патологічних процесів, зокрема таких, до яких в процесі інфекційного або неінфекційного запалення і/або перетворення тканин або судин залучаються

PREP чи продукт PREP - PGP (пролін-гліцин-пролін).

До них в смислі даного винаходу належать зокрема захворювання дихальних шляхів і легень, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), кістозний фіброз (муковісцидоз, CF), астма і групи інтерстиціальних захворювань легень (ILD), а також захворювання серцево-судинної системи, такі як артеріосклероз і міокардит.

До проявів COPD належать, зокрема, емфізема легень, спричинена тютюнокурінням, хронічний бронхіт (CB), легенева гіпертонія при COPD (PH-COPD), бронхоектазія (BE) та комбінації цих хвороб, зокрема на гострих стадіях екзацербації захворювання (AE-COPD).

До проявів астми належать астматичні захворювання різних ступенів тяжкості з переміжним або персистуючим перебігом, такі як рефрактерна астма, бронхіальна астма, алергічна астма, ендогенна астма, екзогенна астма, а також астма, спричинена медикаментами або пилом.

До групи інтерстиціальних захворювань легень (ILD) належать ідіопатичний легеневий фіброз (IPF), саркоїдоз легень і гостра інтерстиціальна пневмонія, неспецифічні інтерстиціальні пневмонії, лімфоїдні інтерстиціальні пневмонії, респіраторний бронхіоліт із інтерстиціальним захворюванням легень, криптогенні організуючі пневмонії, десквамативні інтерстиціальні пневмонії та ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, які не піддаються кваліфікації, а також гранулематозні інтерстиціальні захворювання легень, інтерстиціальні захворювання легень відомої етіології та інші інтерстиціальні захворювання легень невідомої етіології.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути також застосовані для лікування і/або профілактики інших захворювань дихальних шляхів і легень, таких як, наприклад, пульмональна артеріальна гіпертензія (PAH) та інші форми пульмональної гіпертензії (PH), синдром облітеруючого бронхіоліту (BOS), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), гостре пошкодження легень (ALI), дефіцит альфа-1-антитрипсину (AATD) і кістозний фіброз (CF), різних форм бронхіту (хронічний бронхіт, інфекційний бронхіт, еозинофільний бронхіт), бронхоектазії, пневмонії, легень фермера і споріднених хвороб, інфекційних та неінфекційних супроводжуваних кашлем і застудних захворювань (хронічний запальний кашель, ятрогенний кашель), запалень слизової оболонки носа (включаючи медикаментозний риніт, вазомоторний риніт і сезонний алергічний риніт, наприклад сінний нежить), та поліпів.

Окрім цього, відповідні винаходові сполуки можуть бути застосовані для лікування і/або профілактики серцево-судинних захворювань, таких як, наприклад, високий кров'яний тиск (гіпертонія), серцева недостатність, коронарна хвороба серця, стабільна і нестабільна стенокардія, ниркова гіпертонія, захворювання периферичних і серцевих судин, аритмії, порушення ритму передсердь і шлуночків, а також порушення проведення імпульсів, таких як, наприклад, атріовентрикулярні блокади I-III ступенів, суправентрикулярна тахіаритмія, мерехтіння передсердь, тріпотіння передсердь, мерехтіння шлуночків, тріпотіння шлуночків, вентрикулярна тахіаритмія, піруетна тахікардія, екстрасистоли передсердя і шлуночка, AB-передсердньо-шлуночкові екстрасистоли, синдром дисфункції синусового вузла, синкопи, атріовентрикулярна вузлова реципрокна тахикардія, синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта, гострий коронарний синдром (ACS), аутоімунні серцеві захворювання (перикардит, ендокардит, вальвуліт, аортит, кардіоміопатії), кардіоміопатія боксерів, аневризми, шоки, такі як кардіогенний шок, септичний шок та анафілактичний шок, а також для лікування і/або профілактики тромбоемболічних захворювань та ішемій, таких як міокардіальна ішемія, інфаркт міокарда, крововилив у мозок, гіпертрофія серця, транзиторні ішемічні атаки, прееклампсія, запальні серцево-судинні захворювання, спазми коронарних артерій і периферичних артерій, утворення набряків, таких як, наприклад, набряк легень, набряк головного мозку, нирковий набряк або набряк, спричинений серцевою недостатністю, порушення периферичного кровообігу, реперфузійні пошкодження, артеріальні та венозні тромбози, мікроальбумінурія, серцева слабкість, ендотеліальна дисфункція, пошкодження внаслідок мікро- і макроваскулярних уражень (васкуліт), а також для запобігання рестенозам, наприклад, після лікування тромбозів, при крізьшкірній транслюмінальній ангіопластиці, крізьшкірній транслюмінальній коронарній ангіопластиці (КТКА) (англ. Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie, PTCA), трансплантації серця та операціях із шунтування (Bypass).

У смислі даного винаходу поняття "серцева недостатність" охоплює як гострі, так і хронічні форми проявів серцевої недостатності, а також їх специфічні або споріднені форми, такі як гостра декомпенсована серцева недостатність, правошлуночкова серцева недостатність, лівошлуночкова серцева недостатність, глобальна серцева недостатність, ішемічна кардіоміопатія, дилятативна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, ідіопатична кардіоміопатія, вроджена вада серця, вада клапанів серця, серцева недостатність при вадах клапанів серця, стеноз мітрального клапана, недостатність мітрального клапана, стеноз аортального клапана, недостатність аортального клапана, стеноз трикуспідального клапана,

недостатність трикуспідального клапана, стеноз клапана легеневої артерії, недостатність клапана легеневої артерії, комбінована вада клапанів серця, запалення серцевого м'яза (міокардит), хронічний міокардит, гострий міокардит, вірусний міокардит, діабетична серцева недостатність, алкогольна кардіоміопатія, хвороби накопичення з ураженням серця, а також діастолічна і систолічна серцева недостатність.

Окрім цього, відповідні винаходові сполуки придатні також для лікування і/або профілактики захворювань нирок, зокрема ниркової недостатності та відмови нирок. У смислі даного винаходу поняття "ниркова недостатність" і "відмова нирок" охоплюють як гострі, так і хронічні форми їх проявів, а також основні або супровідні захворювання нирок, такі як ниркова гіпоперфузія, інтрадіалізна гіпотонія, обструктивна уропатія, гломерулопатії, гломерулонефрит, гострий гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубуло-інтерстиціальні захворювання, нефропатичні захворювання, такі як первинне і уроджене захворювання нирок, нефрит, імунологічні захворювання нирок, такі як відторгнення трансплантованої нирки та індуковані імунним комплексом захворювання нирок, індукована токсичними речовинами нефропатія, індукована контрастною речовиною нефтопатія, діабетична та недіабетична нефропатія, пієлонефрит, кісти нирок, нефросклероз, гіпертензивний нефросклероз і нефротичний синдром, які діагностично можуть бути охарактеризовані, наприклад, аномальним порушенням виділення креатиніну і/або води, аномальним підвищенням концентрації сечовини, азоту, калію і/або креатиніну в крові, зміненою активністю ниркових ферментів, таких як, наприклад, глутамілсинтетаза, зміненою осмолярністю або кількістю сечі, збільшеною мікроальбумінурією, макроальбумінурією, ураженням клубочків та артеріол, тубулярною дилатацією, гіперфосфатемією і/або необхідністю в діалізі. Даний винахід охоплює також застосування відповідних винаходові сполук для лікування і/або профілактики наслідків ниркової недостатності, таких як, наприклад, гіпертонія, набряк легень, серцева недостатність, уремія, анемія, порушення електролітного обміну (наприклад, гіперкаліємія, гіпонатріємія) і порушення кісткового метаболізму і вуглеводневого обміну

Окрім цього, відповідні винаходові сполуки придатні також для лікування і/або профілактики захворювань урогенітальних захворювань, такого як, наприклад, доброякісний синдром передміхурової залози (BPS), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH), доброякісне збільшення передміхурової залози (BPE), порушення випорожнення сечового міхура (BOO), дисфункція нижніх сечовивідних шляхів (LUTS), нейрогенна гіперактивність сечового міхура (OAB), нетримання, наприклад, змішане, імперативне, стресове нетримання або нетримання сечі внаслідок переповнення сечового міхура (MUI, UUI, SUI, OUI), болі в тазу, а також еректильна дисфункція і сексуальна дисфункція у жінок.

Відповідні винаходові сполуки можна застосовувати також для лікування захворювань репродуктивної системи у жінок, таких як міома матки, ендометріоз, дисменорея і передчасні пологові перейми. Вони придатні також для профілактики або лікування гірсутизму і гіпертрихозу.

Відповідні винаходові сполуки справляють також протизапальну дію і тому можуть бути застосовані як протизапальні засоби для лікування і/або профілактики сепсису (SIRS), синдрому множинної дисфункції органів, синдрому поліорганної недостатності (MODS, MOF), запальних захворювань нирок, хронічних запальних захворювань кишечника (запального захворювання кишечника (IBD), хвороби Крона (Morbus Crohn), виразкового коліту (Colitis ulcerosa)), панкреатиту, перитоніту, циститу, уретриту, простатиту, епідимітиту, оофориту, сальпінгіту, вульвовагініту, ревматоїдних захворювань, артрозу, запальних захворювань центральної нервової системи, множинного склерозу, запальних захворювань шкіри і запальних захворювань очей.

Відповідні винаходові сполуки придатні також для лікування і/або профілактики фібротичних захворювань внутрішніх органів, таких як, наприклад, легень, серця, нирок, кісткового мозку і зокрема печінки, а також дерматологічних фіброзів і фібротичних захворювань очей. У смислі даного винаходу поняття "фібротичні захворювання" охоплює зокрема такі захворювання, як фіброз печінки, цироз печінки, фіброз легень, фіброз ендоміокарда, нефропатія, гломерулонефрит, інтерстиціальні фібрози нирок, фібротичні ураження внаслідок діабету, фіброз кісткового мозку, перитонеальний фіброз та аналогічні фібротичні захворювання, склеродермія, обмежена склеродермія, келоїди, гіпертрофічне рубцювання, невуси, діабетична ретинопатія, проліферативна вітроретинопатія і захворювання з'єднувальної тканини (наприклад саркоїдоз). Відповідні винаходові сполуки можуть також бути застосовані для стимулювання процесу загоєння ран, для боротьби з постоперативним рубцюванням, наприклад після хірургічного втручання при лікуванні глаукоми та у косметичних цілях при старінні або ороговінні шкіри.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути застосовані також для лікування і/або профілактики анемій, таких як гемолітичні анемії, зокрема гемоглобінопатій, таких як серпоподібноклітинна анемія і таласемія, мегалобластні анемії, залізодефіцитні анемії, анемії, зумовлені гострою крововтратою, анемія, спричинена витісненням, та апластичні анемії.

Відповідні винаходові сполуки придатні також для лікування онкологічних захворювань, таких як, наприклад, раку шкіри, пухлин головного мозку, раку молочної залози, пухлин кісткового мозку, лейкемій, ліпосарком, карцином шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, легень, нирок, сечоводів, простати і генітального тракту, а також злоякісних пухлин лімфопроліферативної системи, таких як, наприклад, лімфома Ходжкіна (Hodgkin's) і неходжкінські (Non-Hodgkin's) лімфоми.

Окрім цього, відповідні винаходові сполуки можуть бути також застосовані для лікування і/або профілактики артеріосклерозу, порушень ліпідного обміну і дисліпідемії (гіполіпопротеїнемія, гіпертригліцеридемія, гіперліпідемія, комбіновані гіперліпідемії, гіперхолестеролемія, абеталіпопротеїнемія, ситостеролемія), ксантоматозу, хвороби Танжера (Tangier), ожиріння (Adipositas), загального ожиріння (Obesitas), метаболічних захворювань (метаболічного синдрому, гіперглікемії, інсулінозалежного діабету, інсулінонезалежного діабету, гестаційного діабету, гіперінсулінемії, інсулінорези-стентності, інтолерантності до глюкози і віддалених наслідків діабету, таких як ретинопатія, нефропатія і нейропатія), захворювань шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини (глоситу, гінгівіту, періодонтиту, езофагіту, еозинофільного гастроентериту, мастоцитозу, хвороби Крона, коліту, проктиту, анального свербежу, діареї, целіакії, гепатиту, фіброзу печінки, цирозу печінки, панкреатиту і холециститу), захворювань центральної нервової системи і нейродегенеративних патологій (апоплексії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, деменції, епілепсії, депресії, множинного склерозу), імунних захворювань, захворювань щитоподібної залози (гіпертиреозу), шкірних захворювань (псоріазу, акне, екзем, нейродерміту, різноманітних форм дерматиту, таких як, наприклад, Dermatitis abacribus, Dermatitis actinica, Dermatitis allergica, Dermatitis ammoniacalis, Dermatitis artefacta, Dermatitis autogenica, Dermatitis atrophicans, Dermatitis calorica, Dermatitis combustionis, Dermatitis congelationis, Dermatitis cosmetica, Dermatitis escharotica, Dermatitis exfoliativa, Dermatitis gangraenose, Dermatitis haemostatica, Dermatitis herpetiformis, Dermatitis lichenoides, Dermatitis linearis, Dermatitis maligna, Dermatitis medimencatosa, Dermatitis palmaris et plantaris, Dermatitis parasitaria, Dermatitis photoallergica, Dermatitis phototoxica, Dermatitis pustularis, Dermatitis seborrhoica, Dermatitis solaris, Dermatitis toxica, Dermatitis ulcerosa, Dermatitis veneata, інфекційний дерматит, піогенний дерматит і розацеаподібний дерматит, а також кератиту, бульозу, васкуліту, целюліту, панікуліту еритематозу, еритеми, лімфом, раку шкіри, синдрому Світа (Sweet), синдрому Вебера-Крістіана (Weber-Christian), рубцювання, утворення бородавок, обмороження), запальних захворювань очей (саркоїдозу, блефариту, кон'юнктивіту, іриту, увеїту, хоріоідиту, офтальміту), вірусних захворювань (спричинених вірусами грипу, адено- і коронавірусами, такими як, наприклад, HPV, HCMV, HIV, SARS), захворювань кісток скелету і суглобів, а також скелетних м'язів (різноманітних форм артриту, таких як, наприклад, Arthritis alcaptonurica, Arthritis ankylosans, Arthritis dysenterica, Arthritis exsudativa, Arthritis fungosa, Arthritis gonorrhoica, Arthritis mutilans, Arthritis psoriatica, Arthritis purulenta, Arthritis rheumatica, Arthritis serosa, Arthritis syphilitica, Arthritis tuberculosa, Arthritis urica, Arthritis villonodularis pigmentosa, атипічний артрит, гемофільний артрит, ювенільний хронічний артрит, ревматоїдний артрит і метастатичний артрит, а також синдрому Стилла (Still), синдрому Фелті (Felty), синдрому Шегрена (Sjögren), синдрому Клаттона (Clutton), синдрому Понсе (Poncet), синдрому Потта (Pott) і синдрому Рейтера (Reiter), різноманітних форм артропатій, такі як, наприклад, Arthropathie deformans, Arthropathie neuropathica, Arthropathie ovaripriva, Arthropathie psoriatica і Arthropathie tabica, системних склерозів, різноманітних форм запальних міопатій, таких як, наприклад, Myopathie epidemica, Myopathie fibrosa, Myopathie myoglobinurica, Myopathie ossificans, Myopathie ossificans neurotica, Myopathie ossificans progressiva multiplex, Myopathie purulenta, Myopathie rheumatica, Myopathie trichinosa, Myopathie tropica і Myopathie typhosa, а також синдрому Гюнтера (Günther) і синдрому Мюнхеймера), запальних змін артерій (різноманітних форм артеріїту, таких як, наприклад, ендартеріїт, мезартеріїт, періартеріїт, панартеріїт, Arteritis rheumatica, Arteritis deformans, Arteritis temporalis, Arteritis cranialis, Arteritis gigantocellularis і Arteritis granulomatosa, а також синдром Хортона (Horton), синдром Черджа-Стросса (Churg-Strauss) і артеріїт Такаясу (Takayasu)), синдрому Макла-Уельса (Muckle-Wells), хвороби Кікучі (Kikuchi), поліхондриту, склеродерімії, а також інших захворювань із запальними або імунологічними компонентами, таких як, наприклад, катаракта, кахексія, остеопороз, подагра, нетримання, лепра, синдром Сезарі (Sezary) і паранеопластичний синдром, при реакціях відторгнення після трансплантації органів і для загоєння ран та ангіогенезу, зокрема

при хронічних ранах.

Завдяки профілю своїх біохімічних і фармакологічних властивостей відповідні винаходові сполуки є придатними зокрема для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного фіброзу легень (IPF), синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS), артеріосклерозу, міокардиту, а також запальних захворювань шкіри і очей, а також запальних захворювань внутрішніх органів.

Завдяки профілю своїх біохімічних і фармакологічних властивостей відповідні винаходові сполуки є придатними цілком переважно для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного фіброзу легень (IPF) і синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS).

Вищеописані, докладно охарактеризовані хвороби людини можуть зустрічатися із порівнянною етіологією також у інших ссавців, для лікування яких також можуть бути застосовані сполуки, які є предметом даного винаходу.

У смислі даного винаходу поняття "лікування" або "лікувати" охоплює гальмування, уповільнення, затримання, полегшення, ослаблення, обмеження, зменшення, пригнічення, витиснення або виліковування хвороби, недуги, захворювання, ураження або порушення здоров'я, поширення процесу або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів. Поняття "терапія" при цьому слід розуміти як синонім поняття "лікування".

Поняття "профілактика" або "запобігання" в рамках даного винаходу застосовуються як синоніми і означають уникнення або зменшення ризику набути, зазнати, перенести або мати хворобу, недугу, захворювання, травму або порушення здоров’я, поширення або прогресування таких станів і/або симптомів таких станів.

Лікування або профілактика хвороби, недуги, захворювання, травми або пошкодження здоров'я можуть бути здійснені частково або повністю.

Таким чином, іншим предметом винаходу є застосування відповідних винаходові сполук для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є застосування відповідних винаходові сполук для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є лікарський засіб, що містить принаймні одну із відповідних винаходові сполук, для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є застосування відповідних винаходові сполук у способі лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань.

Іншим предметом винаходу є спосіб лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищевказаних захворювань, із застосуванням ефективної кількості принаймні однієї із відповідних винаходові сполук.

Відповідні винаходові сполуки можна застосовувати окремо або в разі необхідності в комбінації з однією або кількома іншими фармакологічно активними речовинами, якщо ця комбінація не призводить до небажаних і неприйнятних побічних ефектів.

Тому предметом даного винаходу є також лікарський засіб, що містить принаймні одну з відповідних винаходові сполук і одну або кілька додаткових активних речовин, зокрема для лікування і/або профілактики вищевказаних захворювань. Як придатні до застосування у таких комбінаціях активні речовини слід вказати наприклад і переважно:

- органічні нітрати і донатори оксиду азоту (NO), такі як, наприклад, нітропрусид натрію, нітрогліцерин, мононітрат ізосорбіду, динітрат ізосорбіду, молсидомін або SIN-1, а також інгаляційний оксид азоту (NO);
- сполуки, які інгібують деструкцію циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP) і/або циклічного аденозинмонофосфату (cAMP), такі як, наприклад, інгібітори фосфо-діестерази (PDE) 1, 2, 3, 4 і/або 5, зокрема інгібітори PDE 5, такі як силденафіл, варденафіл, тадалафіл, уденафіл, дазантафіл, аванафіл, міроденафіл або лоденафіл;
- незалежні від донаторів оксиду азоту (NO) і гемнезалежні активатори гуанілатциклази (sGC), зокрема такі як сполуки, описані в публікаціях WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 та WO 02/070510;
- незалежні від донаторів оксиду азоту (NO), проте гемзалежні стимулятори

гуанілатциклази (sGC), зокрема такі як сполуки, описані в публікаціях WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 і WO 2012/059549;

- аналоги простацикліну і агоністи IP-рецептора, такі як, наприклад і переважно, ілопрост, берапрост, трепростиніл, епопростенол або селексипаг;
- антагоністи рецепторів ендотеїну, такі як, наприклад і переважно, бозентан, дарузентан, амбризентан або ситаксзентан;
- сполуки, які інгібують нейтрофільну еластазу людини (HNE), такі як, наприклад і переважно, сивелестат або DX-890 (релтран);
- сполуки, які інгібують каскади сигнальної трансдукції, такі як, наприклад і переважно, вибрані з групи інгібіторів кінази, зокрема із групи інгібіторів тирозинкінази і/або інгібітори серин/треонінкінази, такі як, наприклад і переважно, нінтеданіб, дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, регорафеніб, сорафеніб, сунітиніб, седираніб, акситиніб, телатиніб, іматиніб, бриваніб, пазопаніб, фаталаніб, гефітиніб, ерлотиніб, лапатиніб, канертиніб, лестауртиніб, пелітиніб, земаксаніб або тандутиніб;
- сполуки, які інгібують деструкцію і перебудову позаклітинної матриці (екстра-целюлярного матриксу), наприклад і переважно інгібітори матриксних металопротеїназ (MMP), зокрема інгібітори стромелізину, колагенази, желатинази і агреканази (при цьому насамперед MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 і MMP-13), а також металоеластази (MMP-12);
- сполуки, які блокують зв'язок серотоніну з його рецептором, наприклад і переважно антагоністи 5-HT_{2b}-рецептора, такі як PRX-08066;
- антагоністи факторів росту, цитокінів і хемокінів, наприклад і переважно антагоністи TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 та інтегринів;
- сполуки, які інгібують Rho-кіназу, такі як, наприклад і переважно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 або BA-1049;
- сполуки, які інгібують розчинну епоксидгідролазу (sEH), такі як, наприклад, N,N'-дициклогексилкарбамід, 12-(3-адамантан-1-іл-уреїдо)-додеканова кислота або 1-ада-мантан-1-іл-3-{5-[2-(2-етоксіетоксі)етокси]пентил}-карбамід;
- сполуки, що впливають на енергетичний метаболізм серця, такі як, наприклад, етомоксир, дихлорацетат, ранолазин і триметазидин.
- антиобструктивні засоби, наприклад, застосовувані для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) або бронхіальної астми, наприклад і переважно вибрані з групи агоністів β-адренорецепторів (β-адреноміметики) для інгаляційного або системного застосування та антимускаринергічні речовини, застосовувані для інгаляцій;
- протизапальні, імуномодулюючі, імуносупресивні і/або цитотоксичні засоби, наприклад і переважно вибрані з групи кортикостероїдів для системного або інгаляційного застосування, а також ацетилцистеїн, монтелукаст, азатіоприн, циклофосфамід, гідроксикарбамід, азитроміцин, пірфенідон або етанерцепт;
- засоби антифібротичної дії, такі як, наприклад і переважно, антагоністи A2b-рецептора аденозину, антагоністи рецептора 3 (S1P3) сфінгозин-1-фосфату, інгібітори аутотаксину, антагоністи рецепторів лісофосфатидної кислоти 1 (LPA-1) і 2 (LPA-2), інгібітори лізилоксидази (LOX), інгібітори лізилоксидаза-подібного білка-2, інгібітори фактора росту з'єднувальної тканини (CTGF), антагоністи рецептора IL-13, антагоністи $\alpha_v\beta_6$-інтегрину, антагоністи трансформуючого фактора росту бета (TGF-β), інгібітори сигнального шляху Wnt або антагоністи CCR2;
- засоби антитромботичної дії, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти або профібринолітики;
- активні речовини, які знижують кров'яний тиск, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину AII, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), інгібітори вазопептидази, інгібітори ендотелін-перетворюючого ферменту, інгібітори реніну, блокатори α-адренорецепторів, блокатори β-адренорецепторів, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори Rho-кінази, а також діуретики;
- активні речовини, які змінюють ліпідний обмін, наприклад і переважно вибрані з групи, що включає агоністи рецепторів тироїдних гормонів, інгібітори синтезу холестерину, такі як, наприклад і переважно, інгібітори експресії HMG-CoA-редуктази або інгібітори сквален-синтази, інгібітори ацил-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), інгібітори транспортного білка холестерин-естерази (CETP), інгібітори мікросомального білка-переносника тригліцеридів (MTP), агоністи PPAR-α, PPAR-γ і/або PPAR-δ, інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори

ліпази, полімерні адсорбери жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти і антагоністи ліпопротеїну (а) (Lp(a)).

• хіміотерапевтичні засоби, такі як, наприклад, застосовують для терапії новоутворень (неоплазій) легень або інших органів.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з агоністами β-адренорецепторів, такі як, наприклад і переважно, албутерол, ізопротеренол, метапротеренол, тербуталін, фенотерол, формотерол, репротерол, сальбутамол або сальметерол.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з анти-мускариновою речовиною, такою як, наприклад і переважно, іпратропіуму бромід, тіотропіуму бромід або окситропіуму бромід.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з кортикостероїдом, таким як, наприклад і переважно, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунізолід, будесонід або флутиказон.

"Тромболітичні засоби" розуміють переважно як сполуки, вибрані з групи, що включає інгібітори агрегації тромбоцитів, антикоагулянти і профібринолітики.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором агрегації тромбоцитів, таким як, наприклад і переважно, аспірин, клопідогрель, тиклопідин або дипіридамол.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором тромбіну, таким як, наприклад і переважно, ксимелагатран, мелагатран, дабігатран, бівалірудин або клексан.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністом GPIIb/IIIa, таким як, наприклад і переважно, тирофібан або абциксімаб.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором фактора Xa, таким як, наприклад і переважно, ривароксабан, апіксабан, фідексабан, разаксабан, ідрапаринукс, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з гепарином або похідним гепарину, що має низьку молекулярну масу (англ. low molecular weight, LMW).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністами вітаміну K, таким як, наприклад і переважно, кумарин.

Під засобами, які знижують кров'яний тиск, переважно розуміють сполуки, вибрані з групи, що включає антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину AII, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), інгібітори ендотелін-перетворюючого ферменту, інгібітори реніну, блокатори α-адренорецепторів, блокатори β-адрено-рецепторів, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, інгібітори Rho-кінази, а також діуретики.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністом кальцію, таким як, наприклад і переважно, ніфедипін, амлодипін, верапаміл або ділтіазем.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з блокатором α_1-адренорецептора, таким як, наприклад і переважно, працозин.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з блокатором β-адренорецептора, таким як, наприклад і переважно, пропранолол, атенолол, тимолол, піндолол, алпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепіндолол, каразолол, соталол, метопролол, бетаксолол, целіпролол, бісопролол, картеолол, есмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландіолол, небіволол, епанолол або буциндолол.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністом рецепторів ангіотензину AII, таким як, наприклад і переважно, лозартан, кандесартан, валсартан, телмісартан, ембусартан, ірбесартан, олмесартан, епросартан або азилсартан, або із засобом подвійної дії – антагоністом рецептора ангіотензину AII/інгібітором NEP, таким як, наприклад і переважно, LCZ696 (валсартан/сакубітрил).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ, англ. angiotensin-converting enzyme, ACE), таким як, наприклад і переважно, еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл, делаприл, фосиноприл, квіноприл, периндоприл або трандоприл.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у

комбінації з антагоністом рецепторів ендотеліну, таким як, наприклад і переважно, бозентан, дарузентан, амбризентан або ситаксентан.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором реніну, таким як, наприклад і переважно, аліскірен, SPP-600 або SPP-800.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, таким як, наприклад і переважно, спіронолактон, еплеренон або фінеренон.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з діуретиком, таким як, наприклад і переважно, фуросемід, буметанід, торсемід, бендрофлуметіазид, хлортіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, метиклотіазид, політіазид, трихлорметіазид, хлорталідон, індапамід, метолазон, квінетазон, ацетазоламід, дихлорфенамід, метазоламід, гліцерин, ізосорбід, манітол, амілорид або триамтерен.

Під засобами, що змінюють ліпідний обмін, переважно розуміють сполуки, вибрані з групи, що включає інгібітори транспортного білка холестерин-естерази (CETP), агоністи рецепторів тироїдних гормонів, інгібітори синтезу холестерину, такі як інгібітори HMG-CoA-редуктази або інгібітори сквален-синтази, інгібітори ацил-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), мікросомального білка-переносника тригліцеридів (MTP), PPAR-α-, PPAR-γ- і/або PPAR-δ-агоністи, інгібітори абсорбції холестерину, полімерні адсорбери жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчної кислоти, інгібітори ліпази, а також антагоністи ліпопротеїну (a) (Lp(a)).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором CETP, таким як, наприклад і переважно, торсетрапіб (CP-529 414), JJT-705 або вакцину проти CETP (білка-переносника ефіру холестерину від ЛВГ до ЛНГ (компанія Avant).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з агоністом рецепторів тироїдних гормонів, таким як, наприклад і переважно, D-тироксин, 3,5,3'-трийодотиронін (T3), CGS 23425 або акситиром (CGS 26214).

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором HMG-CoA-редуктази з класу статинів, таким як, наприклад і переважно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин або пітавастатин.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором синтезу сквалену, таким як, наприклад і переважно, BMS-188494 або TAK-475.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ацил-холестерин-ацилтрансферази (ACAT), таким як, наприклад і переважно, авасиміб, мелінамід, пактиміб, ефлуциміб або SMP-797.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором мікросомального білка-переносника тригліцеридів (MTP), таким як, наприклад і переважно, імплітапід, BMS-201038, R-103757 або JTT-130.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з агоністом PPAR-γ, таким як, наприклад і переважно, піоглітазон або розіглітазон.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з агоністом PPAR-δ, таким як, наприклад і переважно, GW 501516 або BAY 68-5042.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як, наприклад і переважно, езетиміб, тиквезид або памаквезид.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором ліпази, таким як, наприклад і переважно, орлістат.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з полімерним адсорбером жовчних кислот, таким як, наприклад і переважно, холестирамін, колестипол, колесолвам, холестагел або колестимід.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з інгібітором реабсорбції жовчної кислоти, таким як, наприклад і переважно, інгібітори апікального натрій-залежного транспортера жовчних кислот (ASBT) (інгібітори здухвинного транспортера жовчних кислот (IBAT)), таким як, наприклад, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

У переважній формі виконання винаходу відповідні винаходові сполуки застосовують у комбінації з антагоністом ліпопротеїну (a), такі як, наприклад і переважно, гемкабен кальцій (CI-

1027) або нікотинова кислота.

Особливо переважними є комбінації відповідних винаходові сполук із однією або кількома додатковими активними речовинами, вибраними з групи, що включає інгібітори PDE 5, активатори sGC, стимулятори sGC, аналоги простацикліну, агоністи рецептора I3, антагоністи ендотеліну, сполуки, що інгібують каскади сигнальної трансдукції, та пірфенідон.

Іншим предметом даного винаходу є лікарський засіб, який містить принаймні одну відповідну винаходові сполуку, зазвичай разом із однією або кількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для вищезазначених цілей.

Дія відповідних винаходові сполук може бути системною і/або місцевою. З цією метою їх можна застосовувати різними способами, наприклад перорально, парентерально, шляхом інгаляцій, інтраназально, сублінгвально, лінгвально, трансбукально, ректально, дермально, трансдермально, субкон'юнктивально, внутрішньовушно або за допомогою імплантатів чи стентів.

Для цих способів застосування можна вибирати препаративні форми відповідних винаходові сполук, придатні для конкретного варіанта.

Для перорального застосування згідно з рівнем техніки придатні такі відповідні рівню техніки препаративні форми відповідних винаходові сполук, що забезпечують швидке та/або модифіковане вивільнення лікарських засобів, які містять відповідні винаходові сполуки в кристалічній і/або аморфній, і/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (безоболонкові або в оболонці, наприклад зі стійкого до шлункового соку покриття або покриття з уповільненим розчиненням, або нерозчинного покриття, які забезпечують контрольоване вивільнення відповідних винаходові сполук), таблетки, що швидко розчиняються у ротовій порожнині, або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад капсули з твердого або м'якого желатину), драже, гранули, крупинки, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне застосування може бути здійснене без стадії резорбції (наприклад інтравенозно, інтраартеріально, інтракардіально, інтраспінально або інтралюмбально) або з підключенням стадії резорбції (наприклад шляхом інгаляцій, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, крізьшкірно або внутрішньочеревинно). Для парентерального введення придатні зокрема такі форми застосування, як композиції для ін'єкцій та інфузій у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Для інших варіантів застосування придатними є, наприклад, інгаляційні лікарські форми (зокрема порошкові інгалятори, небулайзери, дозатори аерозолів), назальні краплі, розчини або спреї, таблетки для лінгвального, сублінгвального або трансбукального введення, плівки/облатки або капсули, супозиторії, вушні або очні препарати, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури, які слід збовтувати), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Переважним є пероральне і парентеральне застосування, зокрема пероральне, інтравенозне та інтрапульмональне (інгаляційне) введення.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути переведені у вищенаведені форми застосування. Це може бути здійснене відомими методами шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. До цих допоміжних речовин належать, зокрема, наповнювачі (наприклад мікрокристалічна целюлоза, лактоза, манітол), розчинники (наприклад рідкі поліетиленгліколі), емульгатори та диспергатори або змочувальні засоби (наприклад додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язувальні речовини (наприклад полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад альбумін), стабілізатори (наприклад антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) та смакові речовини і/або засоби для покращення запаху.

Було виявлено, що загалом при парентеральному застосуванні для досягнення ефективних результатів кількість відповідних винаходові сполук має становити від 0,001 до 1 мг/кг, переважно від 0,01 до 0,5 мг/кг маси тіла. При пероральному введенні дозування становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг, переважно від 0,01 до 20 мг/кг і цілком переважно від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла. При інтрапульмональному застосуванні кількість становить загалом від близько 0,1 до 50 мг на одну інгаляцію.

Утім, залежно від конкретних обставин, може виявитися необхідним відхилення від наведеної кількості, а саме залежно від маси тіла, способу застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту чи інтервалу введення. Так, наприклад, у

деяких випадках може виявитися достатнім введення у меншій кількості, ніж наведене вище мінімально допустиме значення, в той час як в інших випадках доводиться перевищувати наведене вище граничне значення. У разі застосування більшої кількості може виявитися доцільним розподілення загальної дози на кілька прийомів протягом доби.

Далі наведені приклади виконання для пояснення винаходу. Винахід не обмежується цими прикладами.

Іншим предметом винаходу є фармацевтичні композиції, які містять принаймні одну відповідну винаходові сполуку, зазвичай разом із однією або кількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для вищезазначених цілей.

Дія відповідних винаходові сполук може бути системною і/або місцевою. З цією метою їх можна застосовувати різними способами, наприклад перорально, парентерально, шляхом інгаляцій, інтраназально, сублінгвально, лінгвально, трансбукально, ректально, вагінально, дермально, трансдермально, субкон'юнктивально, внутрішньовушно або за допомогою імплантатів чи стентів.

Для цих способів застосування можна вибирати препаративні форми відповідних винаходові сполук, придатні для конкретного варіанта.

Для перорального застосування згідно з рівнем техніки придатні такі відповідні рівню техніки препаративні форми відповідних винаходові сполук, що забезпечують швидке та/або модифіковане вивільнення лікарських засобів, які містять відповідні винаходові сполуки в кристалічній і/або аморфній, і/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (безоболонкові або в оболонці, наприклад зі стійкого до шлункового соку покриття або покриття з уповільненим розчиненням, або нерозчинного покриття, які забезпечують контрольоване вивільнення відповідних винаходові сполук), таблетки, що швидко розчиняються у ротовій порожнині, або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад капсули з твердого або м'якого желатину), драже, гранули, крупинки, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне застосування може бути здійснене без стадії резорбції (наприклад інтравенозно, інтраартеріально, інтракардіально, інтраспінально або інтралюмбально) або з підключенням стадії резорбції (наприклад внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, крізьшкірно, інтравітреально або внутрішньочеревинно). Для парентерального введення придатні зокрема такі форми застосування, як композиції для ін'єкцій та інфузій у формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Для інших варіантів застосування придатними є, наприклад, інгаляційні лікарські форми (зокрема порошкові інгалятори, небулайзери), назальні краплі, розчини або спреї, таблетки для лінгвального, сублінгвального або трансбукального введення, плівки/облатки або капсули, супозиторії, очні краплі, очні мазі, ванночки для очей, вкладки для очей, вушні краплі, спреї, порошки, розчини для промивання, тампони, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури, які слід збовтувати), ліпофільні суспензії, емульсії, мікроемульсії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути переведені у вказані форми застосування. Це можна здійснювати відомим чином шляхом змішування з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. До цих допоміжних речовин належать зокрема

- наповнювачі та носії (наприклад целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, наприклад продукт Avicel®, лактоза, манітол, крохмаль, фосфати кальцію, наприклад продукт Di-Cafos®),
- мазеві основи (наприклад вазелін, парафіни, тригліцериди, воски, шерстяний віск, спирти шерстяного воску, ланолін, гідрофільні мазі, поліетиленгліколі),
- основи для супозиторіїв (наприклад поліетилегліколі, масло какао, отверджений жир),
- розчинники (наприклад вода, етанол, ізопропанол, гліцерол, пропіленгліколь, тригліцериди із ланцюгами середньої довжини, нелеткі масла, рідкі поліетиленгліколі, парафіни),
- поверхнево-активні речовини, емульгатори, диспергатори або змочувальні засоби (наприклад додецилсульфат натрію, лецитин, фосфоліпіди, аліфатичні спирти, такі як, наприклад, продукт Lanette®, естери сорбітану і жирних кислот, такі як, наприклад, продукт Span®, естери поліоксіетиленсорбітану і жирних кислот, такі як, наприклад, продукт Tween®, гліцериди поліоксіетилену і жирних кислот, такі як, наприклад, продукт Cremophor®, естери поліоксіетилену і жирних кислот, етери поліоксіетилену і аліфатичних спиртів, естери гліцеролу і жирних кислот, полоксамери, такі як, наприклад, продукт Pluronic®),

• буферні речовини, а також кислоти і основи (наприклад фосфати, карбонати, лимонна кислота, оцтова кислота, соляна кислота, натрієвий луг, карбонат амонію, трометамол, триетаноламін),

• ізотонізуючі засоби (наприклад глюкоза, хлорид натрію),

• адсорбенти (наприклад високодисперсні діоксиди кремнію),

• засоби для збільшення в'язкості, гелеутворювачі, загущувачі та зв'язувальні речовини (наприклад полівінілпіролідон, метилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, карбомери, поліакрилові кислоти, такі як, наприклад, продукт Carbopol®, альгінати, желатин),

• вибухові речовини (наприклад модифікований крохмаль, натрій-карбоксиметилцелюлоза, крохмальний гліколят натрію, наприклад продукт Explotab®, поперечно-зшитий полівінілпіролідон, кроскармелоза натрію, наприклад продукт AcDiSol®),

• засоби для регулювання плинності, змащувальні засоби, засоби для поліпшення ковзкості та відокремлення від форми (наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, високодисперсні діоксиди кремнію, наприклад продукт Aerosil®),

• засоби для покриття (наприклад цукор, шеллак), а також засоби для утворення швидкорозчинних або модифіковано-розчинних плівок та дифузійних мембран (наприклад полівінілпіролідони, такі як, наприклад, продукт Kollidon®, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат целюлози, ацетатфталат целюлози, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, продукт Eudragit®),

• матеріали для виготовлення капсул (наприклад желатин, гідроксипропілметил-целюлоза),

• синтетичні полімери (наприклад полілактиди, полігліколіди, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, продукт Eudragit®, полівінілпіролідони, такі як, наприклад, продукт Kollidon®, полівінілові спирти, полівінілацетати, поліетиленоксиди, поліетиленгліколі та їх співполімери і блок-співполімери),

• пластифікатори (наприклад поліетиленгліколі, пропіленгліколь, гліцерол, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

• посилювачі пенетрації,

• стабілізатори (наприклад антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, аскорбат натрію, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат),

• консерванти (наприклад парабени, сорбінова кислота, тіомерсал, хлорид бензалконію, хлоргексидинацетат, бензоат натрію),

• барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза, діоксид титану),

• ароматизатори, підсолоджувачі, засоби для поліпшення смаку і/або запаху.

Переважним є пероральне або парентеральне застосування, зокрема пероральне застосування.

Відповідні винаходові сполуки можуть бути переведені у вищенаведені форми застосування. Це може бути здійснене відомими методами шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. До цих допоміжних речовин належать, зокрема, наповнювачі (наприклад мікрокристалічна целюлоза, лактоза, манітол), розчинники (наприклад рідкі поліетиленгліколі), емульгатори та диспергатори або змочувальні засоби (наприклад додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язувальні речовини (наприклад полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад альбумін), стабілізатори (наприклад антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) та смакові речовини і/або засоби для покращення запаху.

Загалом при парентеральному застосуванні для досягнення ефективних результатів виявилися переважними дози від близько 0,1 до 6 мг/кг маси тіла. При пероральному застосуванні доза становить від близько 0,1 до 10 мг/кг маси тіла.

Утім, залежно від конкретних обставин, може виявитися необхідним відхилення від наведеної кількості, а саме залежно від маси тіла, способу застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту чи інтервалу введення. Так, наприклад, у деяких випадках може виявитися достатнім введення у меншій кількості, ніж наведене вище мінімально допустиме значення, в той час як в інших випадках доводиться перевищувати наведене вище граничне значення. У разі застосування більшої кількості може виявитися доцільним розподілення загальної дози на кілька прийомів протягом доби.

Далі наведені приклади виконання для пояснення винаходу. Винахід не обмежується цими прикладами.

Наведені у відсотках дані в наступних описах тестів і прикладів, якщо не зазначено інше, є масовими відсотками; частки є масовими частками. Співвідношення між кількістю розчинника та розчинюваної речовини, ступінь розбавлення і концентрація розчинів типу "рідина в рідині" відповідно стосуються об'єму.

5

А. Приклади

Скорочення і акроніми

Ac	Ацетил
водн. (aq.)	Водний, водний розчин
boc	Трет-бутоксикарбоніл
шд	Широкий дублет (ЯМР)
шм	Широкий мультиплет (ЯМР)
шс	Широкий синглет (ЯМР)
шт	Широкий триплет (ЯМР)
c	Концентрація
cat.	Каталітичний
д	Дублет (ЯМР)
д.н.	Діастереомерний надлишок
DC	Тонкошарова хроматографія
DCI	Безпосередня хімічна іонізація (у ЯМР)
дд	Дублет дублетів (ЯМР)
ддд	Дублет дублетів дублетів (ЯМР)
дист. (dest.)	Дистильований
DIAD	Діізопропілазодикарбоксилат
DIEA	N,N-діізопропілетиламін
DMAP	4-N,N-диметиламінопіридин
ДМФ	Диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
DSC	Диференціальна скануюча термографія
дт	Дублет триплетів (NMR)
від теор. значення	Теоретичне значення (стосовно виходу)
EDC	N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіміду гідрохлорид
е.н.	Енантіомерний надлишок
ent	Енантіомерно чистий, енантіомер
eq.	Еквівалент (еквіваленти)
ESI	Електроспрей-іонізація (в МС)
Et	Етил
ГХ-МС	Мас-спектрометрія в поєднанні з газовою хроматографією
год. (h)	Година (годин)
HATU	Гексафторофосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
HBTU	Гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
HOBt	Гідрат 1-гідрокси-1H-бензотриазолу
ВЕРХ (HPLC)	Хроматографія високого тиску, високоефективна рідинна хроматографія
ID	Внутрішній діаметр
iPr	Ізопропіл
J	Константа спін-спінової взаємодії (ЯМР)
конц.	Концентрований
РХ-МС (LC-MS)	Мас-спектрометрія в поєднанні з рідинною хроматографією
м	Мультиплет (ЯМР)
Me	Метил
хв. (min)	Хвилина (хвилини)
MPLC	Рідинна хроматографія середнього тиску
МС (MS)	Мас-спектрометрія
MTBE	Метил-трет-бутиловий етер
ЯМР	Спектрометрія ядерного магнітного резонансу
Pd/C	Паладій на активованому вугіллі
Ph	Феніл
PyBOP	Гексафторофосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідино)фосфонію
квант. (quant.)	Кількісний (стосовно виходу)

rac	Рацемічний, рацемат
КТ (RT)	Кімнатна температура
R_t	Час утримання (у ВЕРХ)
Schmp.	Точка плавлення
НФХ	Надкритична, суперкритична рідинна хроматографія
т	Триплет (ЯМР)
tBu	Трет-бутил
трет	Третинний
ТФК	Трифтороцтова кислота
ТФКА	Ангідрид трифтороцтової кислоти
ТГФ	Тетрагідрофуран
TPPO	Трифенілфосфіноксид
УФ (UV)	Ультрафіолетова спектрометрія
vgl.	Див.
об./об. (v/v)	Співвідношення об'єм/об'єм (стосовно розчину)

Методи ВЕРХ, ГХ-МС і РХ-МС

Метод 1:

Обладнання: для МС Agilent MS Quad 6150; для ВЕРХ: Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 50 x 2,1 мм; елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 0,3 хв. 90 % А → 1,7 хв. 5 % А → 3,0 хв. 5 % А, температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 1,20 мл/хв.; УФ-детектування: 205-305 нм.

Метод 2:

Обладнання: Thermo DFS, Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35, 15 м x 200 мкм x 0,33 мкм; сталий потік із гелієм: 1,20 мл/хв.; температура печі: 60 °С; температура на вході в колонку: 220 °С; градієнт: 60 °С, 30 °С/хв. → 300 °С (3,33 хв. утримання).

Метод 3:

Тип пристрою для МС: Thermo Scientific FT-MS; тип пристрою для UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: компанія Waters, HSST3, 2,1 x 75 мм, C18 1,8 мкм; елюент А: 1 л води + 0,01% мурашина кислота; елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,01% мурашина кислота; градієнт: 0,0 хв. 10 % В → 2,5 хв. 95 % В → 3,5 хв. 95 % В; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,90 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм. Оптимальний шлях інтегрування 210-300 нм.

Метод 4:

Обладнання: система Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм, 50 x 1 мм; елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 1,2 хв. 5 % А → 2,0 хв. 5 % А, температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,40 мл/хв.; УФ-детектування: 208-400 нм.

Метод 5:

Обладнання: HP 1100 Series із LC/MSD SL; колонка: CS MultoKrom 100-3 C18 60 x 4,6 мм; елюент А: 1 л води + 10 мл 99 %-ї мурашиної кислоти, елюент В: 1 л води + 10 мл 99 %-ї мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 80 % А -> 8,0 хв. 10 % А -> 10,0 хв. 10 % А; швидкість потоку: 1,00 мл/хв.; детектування: діодноматричний спектрофотометричний детектор (DAD): 120-800 нм.

Метод 6:

Обладнання для МС: Waters (Micromass) Quattro Micro; обладання для ВЕРХ: Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1,7 мкм, 50 x 2,1 мм; елюент А: 1 л води + 0,01 моль форміату амонію, елюент В: 1 л ацетонітрилу; градієнт: 0,0 хв. 95 % А → 0,1 хв. 95 % А → 2,0 хв. 15 % А → 2,5 хв. 15 % А→ 2,51 хв. 10 % А → 3,0 хв. 10 % А; температура печі: 40 °С; швидкість потоку: 0,5 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 7:

Обладнання: Waters Acquity, Waters Acquity Autosampler; колонка XBridge BEH C18 2,5 мкм, 2,1 x 50 мм (UPLC LG 500 нм); елюент А: 10 мМ гідрокарбонату амонію, pH = 10, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 2-98 % В протягом 0,80 хв., утримання при 98 % В протягом 1,30 хв.

Метод 8:

Обладнання: система Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм, 50 x 1 мм; елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 %-ї мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 95 % А → 6,0 хв. 5 % А → 7,5 хвилин 5 % А Ofen: 50 °С; швидкість потоку: 0,35 мл/хв.; УФ-детектування: 210-400 нм.

Метод 9:

Тип пристрою для МС: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; тип пристрою для ВЕРХ: Agilent 1200SL; колонка: Agilent, POROSHELL 120, 3 x 150 мм, SB-C18 2,7 мкм; елюент А: 1 л води + 0,1 % трифтороцтова кислота; елюент В: 1 л ацетонітрил + 0,1 % трифтороцтова кислота; градієнт: 0,0 хв. 2 % В → 0,3 хв. 2 % В → 5,0 хв. 95 % В → 10,0 хв. 95 % В; температура печі: 40 °С; швидкість потоку: 0,75 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 10:

Обладнання: система Waters Prep PX/MC System, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 x 30 мм; елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-ний розчин мурашиної кислоти у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування проби безпосередньо в колонку (впорскування всієї проби); профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 10 % елюент В, від 2 до 2,2 хв. до 20% елюент В, від 2,2 до 7 хв. до 60 % елюент В, від 7 до 7,5 хв. до 92 % елюент В, від 7,5 до 9 хв. при 92 % В.

Метод 11:

Обладнання: система Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 x 30 мм; елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-ний розчин мурашиної кислоти у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування проби безпосередньо в колонку (впорскування всієї проби); профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 7,5 % елюент В, від 2 до 7 хв. до 35 % елюент В, від 7 до 7,5 хв. до 92 % елюент В, від 7,5 до 9 хв. при 92 % В.

Метод 12:

Обладнання: система Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 x 30 мм; елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-й розчин аміаку у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування проби безпосередньо в колонку (впорскування всієї проби); профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 7,5 % елюент В, від 2 до 7 хв. до 35 % елюент В, від 7 до 7,5 хв. до 92 % елюент В, від 7,5 до 9 хв. при 92 % В.

Метод 13:

Обладнання для МС: Waters SQD2; обладнання для ВЕРХ: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (компанія Agilent), 50 мм x 2,1 мм, 1,8 мкм; елюент А: вода + 0,025 % мурашина кислота, елюент В: ацетонітрил (ULC) + 0,025 % мурашина кислота; градієнт: від 0,0 хв. 98 % А – 0,9 хв. 25 % А – 1,0 хв. 5 % А – 4 хв. 5 % А – 1,41 хв. 98 % А – 1,5 хв. 98 % А; температура печі: 40 °С; швидкість потоку: 0,600 мл/хв.; УФ-детектування: діодноматричний спектрофотометричний детектор (DAD); 210 нм.

Метод 14:

Обладнання: система PX/MC Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18, 5 мкм, 100 x 30 мм, елюент А: вода, елюент В: ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-й розчин мурашиної кислоти у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування проби безпосередньо в колонку (впорскування всієї проби), профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 10 % елюент В, від 2 до 2,2 хв. до 20 % елюент В, від 2,2 до 7 хв. до 60 % елюент В, від 7 до 7,5 хв, до 92 % елюент В, від 7,5 до 9 хв. при 92 % В.

Метод 15:

Обладнання: система для мас-спектрометрії Waters Single Quad MS System; обладнання для ВЕРХ Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18, 1,7 мкм, 50 x 2,1 мм; елюент А: 1 k вода + 1,0 мл (25 %-ний аміак)/л, елюент В: 1 л ацетонітрилу; градієнт: 0,0 хв. 92 % А → 0,1 хв. 92 % А → 1,8 хв. 5 % А → 3,5 хв. 5 % А; температура печі: 50 °С; швидкість потоку: 0,45 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм (208-400 нм).

Додаткові дані:

Для очищення відповідних винаходові сполук методом хроматографії, насамперед колонкової хроматографії, застосовують попередньо заправлені картриджі із силікагелем, такі як, наприклад, картриджі Biotage SNAP, KP-Sil® або KP-NH® у комбінації із системою Biotage (SP4® або Isolera Four®). Як розчинники застосовують градієнти суміші гексан/етилацетат або дихлорметан/метанол.

При очищенні відповідних винаходові сполук описаними вище методами препаративної ВЕРХ, в яких розчинники містять додаткові речовини, такі як, наприклад, трифтороцтова кислота, мурашина кислота або аміак, відповідні винаходові сполуки можуть перебувати у формі солі, наприклад солі трифторацетату, форміату або амонію, якщо відповідні винаходові сполуки містять достатню кількість основних або кислотних функціональних груп. Таку сіль можна різними відомими фахівцям методами переводити у відповідну вільну основу чи кислоту.

Амідини також можуть перебувати у формі вільних сполук або пропорційно (залежно від

підготовки із застосуванням оцтової кислоти) в формі солей або сольватів ацетатів.

Якщо як описані далі проміжні продукти синтезу і приклади виконання винаходу вказані сполуки в формі солей відповідної основи чи кислоти, точний стехіометричний склад такої солі, яка була одержана і/або очищена відповідним способом, як правило, не відомий. Тому, якщо не визначено точніше, додатки до найменування і структурних формул, такі як, наприклад, "гідрохлорид", "трифторацетат", "натрієва сіль" чи "x соляна кислота", "x CF_3COOH", "x Na^+", для таких солей не слід розуміти в стехіометричному сенсі; вони мають лише описовий характер відносно солеутворюючих компонентів, які вони містять.

По смислу те саме стосується того випадку, якщо проміжні продукти синтезу або приклади виконання, або їх солі були одержані і/або очищені описаними способами в формі сольватів, таких як, наприклад, гідратів, стехіохімічний склад яких (якщо вид визначений) не відомий.

Окрім того, відповідні винаходові вторинні аміди можуть перебувати у формі конформаційних (поворотних) ізомерів/сумішей ізомерів, зокрема при дослідженнях методом ЯМР. Значення чистоти стосуються, як правило, відповідного інтегрування площ піків на РХ/МС-хроматограмі, проте, додатково можуть бути також визначені за допомогою ^{1}H-ЯМР-спектра. Якщо чистота не вказана, зазвичай йдеться про чистоту 100 % згідно з автоматичним інтегруванням площ піків на РХ/МС-хроматограмі, або чистоту докладно не визначали.

Дані стосовно виходу у відсотках (%) від теоретичного значення, як правило, відкориговані з урахуванням чистоти, якщо вказана чистота < 100 %. Для порцій продукту, які містять розчинники або сторонні домішки, вихід формально може становити "> 100 %"; у цих випадках вихід не був скоригований із урахуванням розчинника або чистоти.

Усі дані в ^{1}H-ЯМР-спектрах відповідають значенням хімічного зсуву δ у млн.ч

Вказані в наступних розділах значення мультиплетності сигналів протонів на спектрах ^{1}H-ЯМР відображають відповідно спостережувану форму сигналу і не враховують феномени сигналів вищого порядку. Як правило, дані стосовно хімічного зсуву наведені відносно центру відповідного сигналу. Для широких мультиплетів вказані інтервали. Прикриті сигналами від розчинників або води сигнали або класифікували дослідним шляхом, або не наводили взагалі. Сильно розширені сигнали – наприклад, спричинені швидким обертанням частин молекул або внаслідок обміну протонів – також класифікували дослідним шляхом (які часто позначали як широкий мультиплет або широкий синглет), або взагалі не наводили.

Температури плавлення і діапазони плавлення, якщо вказані, не кориговані.

Дані ^{1}H-ЯМР вибраних проміжних продуктів синтезу і прикладів виконання записані в формі таблиць піків ^{1}H-ЯМР. Для кожного піку сигналу спочатку наведене значення δ у млн.ч., а після нього – значення інтенсивності сигналу в круглих дужках. Пари чисел значення δ інтенсивності сигналу для різних піків сигналів відокремлені одна від іншої крапкою з комою. Тому таблиця піків для конкретного прикладу має таку форму:

δ_1 (інтенсивність$_1$); δ_2 (інтенсивність$_2$);……..; δ_i (інтенсивність$_i$);……; δ_n (інтенсивність$_n$)

Інтенсивність вузьких сигналів корелює з висотою сигналів у надрукованому прикладі спектра ЯМР у см і порівняно з іншими сигналами відображає дійсні співвідношення між інтенсивностями сигналів. Для широких сигналів може бути наведено кілька піків або вказано середину сигналу та їх відносну інтенсивність порівняно з найінтенсивнішим сигналом у спектрі.

Таблиці піків ^{1}H-ЯМР схожі на класичні надруковані таблиці піків ^{1}H-ЯМР і, таким чином, містять зазвичай усі піки, які наводять при класичній інтерпретації спектра ЯМР.

Окрім цього, вони, як і класичні надруковані таблиці піків ^{1}H-ЯМР, можуть відображати сигнали, що відповідають розчинникам, сигнали, що відповідають стереоізомерам цільових сполук, які також є предметом винаходу, і/або піки сигналів, що відповідають стороннім домішкам.

Піки сигналів від стереоізомерів цільових сполук і/або піки сигналів від сторонніх домішок зазвичай у середньому мають меншу інтенсивність, аніж піки сигналів від цільових сполук (наприклад, із чистотою понад 90 %).

Такі стереоізомери і/або сторонні домішки можуть бути типовими для відповідного способу одержання. Таким чином, піки сигналів від них можуть допомогти розпізнати репродукцію запропонованого способу одержання на підставі "відбитків пальців побічних продуктів". Експерт, який розраховує піки цільових сполук відомими способами (MestreC, симуляція ACD або із застосуванням емпірично оцінених очікуваних значень), у разі потреби може виділяти піки сигналів від цільових сполук, причому застосування додаткових фільтрів інтенсивності не є обов'язковим. Це виділення є аналогічним відповідному виявленню піків при класичній ^{1}H-ЯМР-інтерпретації. Деталізований опис відображення даних ЯМР у формі таблиць піків наведений у публікації "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (див. Research Disclosure

Database Number 605005, 2014, 1. серпень 2014 р., або веб-сайт http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). У стандартній програмі Peak Picking Routine, описаній у публікації Research Disclosure Database Number 605005, параметр "мінімальна висота" (MinimumHeight) можна встановлювати на значення від 1 % до 4 %. Залежно від типу хімічної структури і/або від концентрації досліджуваних сполук може виявитися доцільним встановлення параметра MinimumHeight на значення < 1 %.

Усі реактанти або реагенти, одержання яких далі не описане окремо, є комерційно доступними із загальновідомих джерел. Для всіх інших реактантів або реагентів, одержання яких також далі не описане, і які не є комерційно доступними або були одержані з джерел, які не є загальнодоступними, наведене посилання на опубліковану літературу, в якій описане їх одержання.

Для описаних далі проміжних продуктів і прикладів виконання вказане у найменуванні згідно з номенклатурою IUPAC відповідного прикладу позначення "5RS" у поєднанні зі словом "рацемат" означає, що йдеться про рацемічну суміш 5R-енантіомерів (→ перша літера після цифри, яка вказує положення, в "5RS") із відповідними 5S-енантіомерами (→ друга літера після цифри, яка вказує положення). Позначення "5RS" у поєднанні зі словами "енантіомер 1" та "енантіомер 2", означає, що йдеться про обидва енантіомери у відокремленій, виділеній формі, причому ідентифікацію абсолютної конфігурації (5R або 5S) стосовно цих енантіомерів не здійснювали. Позначення, схожі з "5SR", які пов'язані зі зміненим пріоритетом і/або послідовністю компонентів найменування відповідно до правил номенклатури IUPAC, слід відповідно інтерпретувати згідно з цим поясненнями.

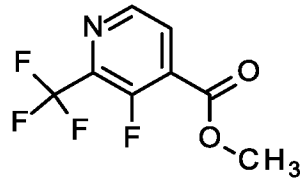
Для описаних далі проміжних продуктів і прикладів виконання вказане у найменуванні згідно з номенклатурою IUPAC відповідного прикладу позначення "5RS,7RS" у поєднанні зі словом "рацемат" означає, що йдеться про рацемічну суміш 5R,7R-енантіомерів (→ відповідно перша літера після цифри, яка вказує положення, в "5RS,7RS ") із відповідними 5S,7S -енантіомерами (→ відповідно друга літера після цифри, яка вказує положення). Позначення "5RS,7RS" у поєднанні зі словами "енантіомер 1" і "енантіомер 2" означає, що йдеться про обидва енантіомери у відокремленій, виділеній формі, причому ідентифікацію абсолютної конфігурації (5R,7R або 5S,7S) стосовно цих енантіомерів не здійснювали. Позначення, схожі з "5SR,7SR ", які пов'язані зі зміненим пріоритетом і/або послідовністю компонентів найменування відповідно до правил номенклатури IUPAC, слід відповідно інтерпретувати згідно з цим поясненнями.

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454. Аналогічно цьому конфігурація (5S) була ідентифікована для Прикладів 183-188, 190-219, 275-279, 342-402, 404-415, 418-563.

Вихідні сполуки і проміжні продукти:

Проміжний продукт 1

Метил-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинат

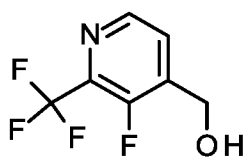


3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинову кислоту (1,00 г, 4,78 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл) і змішували із сірчаною кислотою (310 мкл, 5,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 30 хвилин до 60 °C і потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 890 мг (чистота 70 %, 58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 2

[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метанол

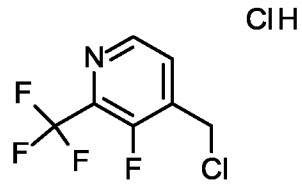


Метил-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинат (890 мг, чистота 70 %, 3,99 ммоль) розчиняли в

метанолі (5,0 мл) і при температурі 0 °С порціями змішували з боргідридом натрію (166 мг, 4,39 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію змішували і видаляли метанол у вакуумі. Залишок змішували з етилацетатом і водою. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 420 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку. Сполуку безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

Проміжний продукт 3

Гідрохлорид 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридину

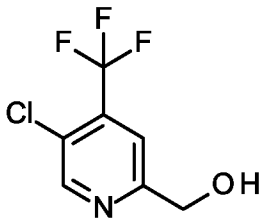


[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метанол (420 мг, 2,15 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з тіонілдихлоридом (310 мкл, 4,3 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі повторно додавали тіонілдихлорид (310 мкл, 4,3 ммоль) і одну краплю диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, а потім повторно змішували з тіонілдихлоридом (620 мкл, 8,6 ммоль) і однією краплею диметилформаміду. Після повторного перемішування протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 379 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

ГХ-МС (Метод 2): R_t = 2,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 4

5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метанол

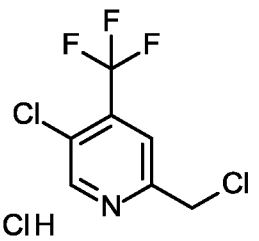


Метил-5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (412 мг, 1,72 ммоль) розчи-няли в метанолі (20 мл) і при температурі 0 °С порціями змішували з боргідридом натрію (78,1 мг, 2,06 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш повторно змішували з боргідридом натрію (35 мг, 0,9 ммоль). Через 2 доби перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію і видаляли метанол у вакуумі. Залишок змішували з етилацетатом і водою. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 295 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 212 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 5

Гідрохлорид 5-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)піридину



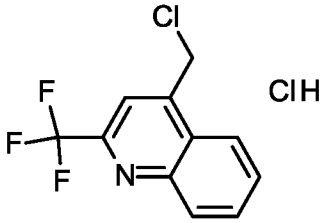
[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метанол (295 мг, 1,39 ммоль) розчиняли у дихлорметані (20 мл) і при кімнатній температурі змішували з тіонілдихлоридом (200 мкл, 2,8 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 72 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 274 мг (чистота 85 %, 63 % від теор. значення)

сполуки, зазначеної в заголовку

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,42), 3,937 (2,06), 4,644 (1,11), 4,903 (16,00), 7,839 (0,47), 8,078 (5,73), 8,296 (0,43), 8,857 (0,51), 8,957 (5,04), 9,102 (0,45).

Проміжний продукт 6

Гідрохлорид 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)хіноліну

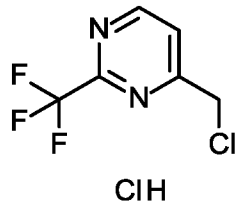


[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метанол (350 мг, 1,54 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (10 мл) і при температурі 0 °C змішували з тіонілдихлоридом (220 мкл, 3,1 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 336 мг (чистота 74 %, 57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 7

Гідрохлорид 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)піримідину

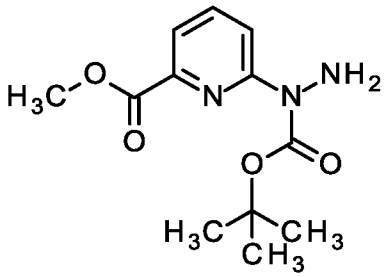


[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол (313 мг, 1,76 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з тіонілдихлоридом (260 мкл, 3,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 4 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 134 мг (чистота 61 %, 20 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 3,678 (0,60), 4,946 (16,00), 5,366 (0,57), 7,993 (2,80), 8,006 (2,88), 9,129 (3,11), 9,142 (3,06).

Проміжний продукт 8

Метил-6-[1-(трет-бутоксикарбоніл)гідразино]піридин-2-карбоксилат

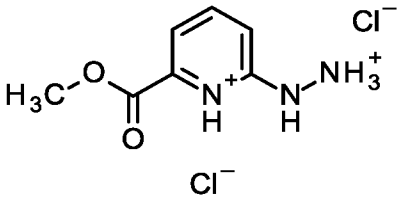


Метил-6-хлорпіридин-2-карбоксилат (32,5 г, 189 ммоль), трет-бутил-гідразин-карбо-ксилат (25,0 г, 189 ммоль) і карбонат цезію (61,6 г, 189 ммоль) дегазували аргоном у толуолі (325 мл) перед додаванням [1,1′-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (6,9 г, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 100 °C. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і фільтрували крізь кізельгур. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали залишок методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: метанол/дихлорметан 4/96). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і перемішували з метил-трет-бутиловим етером. Одержали 28,8 г (57 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 5): R_t = 3,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 9

Хлорид 2-(діазан-2-іум-1-іл)-6-(метоксикарбоніл)піридинію

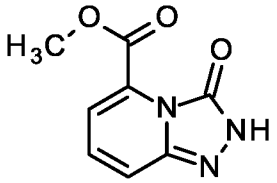


Метил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}піридин-2-карбоксилат (29,8 г, 112 ммоль) розчиняли в діоксані (150 мл) і змішували із соляною кислотою (112 мл, 446 ммоль, 4М у діоксані). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі і розбавляли метил-трет-бутиловим етером (500 мл). Після перемішування протягом однієї години тверду речовину відфільтровували, промивали метил-трет-бутиловим етером і висушували. Одержали 28,8 г (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 5): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 168 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 10

Метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

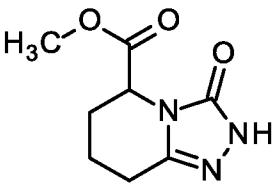


Хлорид 2-(діазан-2-іум-1-іл)-6-(метоксикарбоніл)піридинію (28,8 г, 112 ммоль) розчиняли у ТГФ (500 мл) і змішували з триетиламіном (46 мл, 335 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Після цього додавали 1,1-карбонілдіімідазол (19,9 г, 123 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при температурі 70 °С. Реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок закладали у розбавлений водний розчин соляної кислоти і екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол 9/1. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок суспендували в етилацетаті і перемішували протягом ночі. Після фільтрування і висушування одержали 11,4 г (53 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 5): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 194 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 11

Метил-(5RS)--3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лат (рацемат)



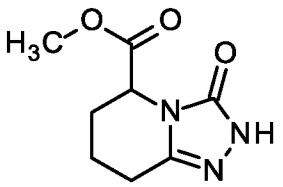
Метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (17,6 г, 91,1 ммоль) паладію на вугіллі (1,0 г, конц. 10 %) суспендували у метанолі (500 мл) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (10 бар). Реакційну суміш фільтрували крізь кізельгур. Фільтрат концентрували і одержали 17,8 г (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 5): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 198 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, MeOD): δ [млн.ч.] = 1,64-1,74 (шс, 1Н), 1,89-1,97 (шс, 1Н), 2,15-2,29 (шс, 2Н), 2,60-2,69 (м, 1Н), 2,77 (дт, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 4,63 (дд, 1Н).

Проміжний продукт 12

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 33,20 г розчиняли у 200 мл метанолу; об'єм впорскування: 4,0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 360 x 50 мм; розчинник: CO_2/ i-пропанол 80/20; швидкість потоку: 400 г/хв.; температура: 35 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 15,7 г енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 15,8 г енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1

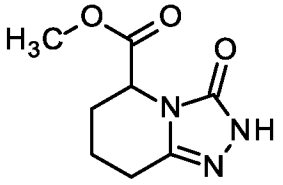
Аналітична НФХ на хіральній фазі: R_t = 2,76 хв., д.н. (діастереомерний надлишок) = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол 80:20; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 198 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,45-1,60 (м, 1H), 1,75-1,84 (м, 1H), 1,98-2,17 (м, 2H), 2,48-2,58 (м, 1H), 2,59-2,68 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 4,51 (дд, 1H), 11,42 (с, 1H).

Проміжний продукт 13

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 33,20 г розчиняли у 200 мл метанолу; об'єм впорскування: 4,0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 360 x 50 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол 80/20; швидкість потоку: 400 г/хв.; температура: 35 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 15,7 г енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 15,8 г енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2

Аналітична НФХ на хіральній фазі: R_t = 3,90 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол 80:20; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 198 $[M+H]^+$

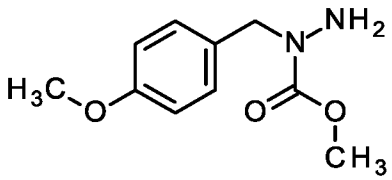
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,42-1,59 (м, 1H), 1,72-1,86 (м, 1H), 1,96-2,17 (м, 2H), 2,44-2,59 (м, 1H), 2,59-2,69 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 4,51 (дд, 1H), 11,42 (с, 1H).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 14

Метил-1-(4-метоксибензил)гідразинкарбоксилат



(4-метоксибензил)гідразиндигідрохлорид (1,50 г, чистота 80 %, 5,33 ммоль) розчи-няли у дихлорметані (50 мл), додавали триетиламін (2,6 мл, 19 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після цього суміш охолоджували до 0 °C і змішували з метилкарбонохлоридатом (450 мкл, 5,9 ммоль), розчиненим у дихлорметані (10 мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш змішували з водою.

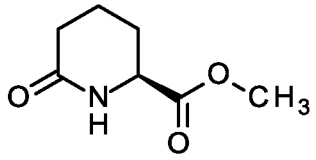
Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,04 г (чистота 92 %, 85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 211 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,988 (0,46), 3,314 (7,32), 3,541 (0,79), 3,622 (16,00), 4,397 (7,56), 4,553 (4,94), 6,861 (0,47), 6,868 (3,43), 6,873 (1,30), 6,885 (1,38), 6,890 (3,96), 6,897 (0,47), 7,161 (3,22), 7,182 (2,79).

Проміжний продукт 15

Метил-(2S)-6-оксопіперидин-2-карбоксилат (енантіомер)



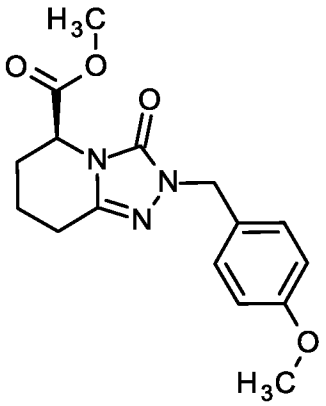
Метанол (15 мл) закладали у реактор і при температурі 0 °С порціями додавали тіонілдихлорид (560 мкл, 7,7 ммоль), а потім (2S)-6-оксопіперидин-2-карбонову кислоту (1,00 г, 6,99 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі і змішували залишок із толуолом і триетиламіном (1,9 мл, 14 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, після цього фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 805 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 158 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,70), 0,008 (1,69), 1,541 (0,78), 1,550 (1,05), 1,560 (1,24), 1,566 (1,90), 1,575 (2,78), 1,584 (3,48), 1,591 (3,19), 1,594 (3,57), 1,600 (4,36), 1,610 (3,31), 1,619 (4,16), 1,628 (3,71), 1,636 (3,43), 1,644 (5,02), 1,652 (4,23), 1,660 (4,33), 1,668 (4,60), 1,676 (2,96), 1,684 (2,78), 1,693 (1,99), 1,702 (1,75), 1,708 (1,01), 1,717 (0,85), 1,745 (1,91), 1,754 (2,09), 1,759 (2,49), 1,768 (2,39), 1,778 (3,46), 1,787 (3,35), 1,793 (3,60), 1,802 (3,22), 1,810 (2,52), 1,819 (1,83), 1,901 (2,92), 1,910 (3,42), 1,916 (3,20), 1,925 (4,72), 1,935 (4,50), 1,941 (3,46), 1,949 (4,49), 1,959 (3,35), 1,968 (1,78), 1,974 (1,91), 1,983 (1,62), 2,097 (0,90), 2,113 (0,85), 2,128 (11,31), 2,141 (16,00), 2,148 (10,19), 2,156 (7,22), 2,164 (7,72), 2,188 (0,61), 2,192 (0,69), 2,208 (0,70), 2,289 (0,72), 2,306 (1,34), 2,324 (0,85), 2,523 (0,72), 3,168 (4,31), 3,311 (4,19), 3,409 (0,45), 3,480 (0,73), 3,581 (8,47), 3,635 (7,91), 3,849 (0,72), 4,049 (4,37), 4,055 (4,73), 4,063 (8,78), 4,069 (8,78), 4,077 (4,66), 4,083 (4,33), 7,542 (6,15).

Проміжний продукт 16

Метил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (енантіомер)



Метил-(2S)-6-оксопіперидин-2-карбоксилат (300 мг, 1,91 ммоль) розчиняли у дихлорметані (6,0 мл, 93 ммоль) (енантіомер) при кімнатній температурі і закладали в реактор в атмосфері аргону. Після цього додавали тетрафторборат триметилоксонію (311 мг, 2,10 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 2 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі і змішували залишок із диметилформамідом (ДМФ) (5 мл). Після цього додавали метил-1-(4-метоксибензил)-гідразинкарбоксилат (401 мг, 1,91 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при 170 °С. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази

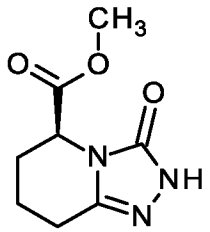
промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 156 мг (26 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,02), 1,784 (0,43), 1,795 (0,46), 2,045 (0,41), 2,055 (0,68), 2,068 (0,64), 2,076 (0,62), 2,084 (0,47), 2,092 (0,40), 2,100 (0,48), 2,112 (0,44), 2,120 (0,47), 2,128 (0,45), 2,564 (0,76), 2,578 (0,61), 2,603 (0,56), 2,615 (1,06), 2,627 (0,59), 2,657 (0,47), 2,669 (0,42), 2,829 (0,43), 3,700 (14,01), 3,730 (16,00), 3,743 (0,70), 4,581 (0,93), 4,591 (1,04), 4,597 (1,20), 4,607 (0,91), 4,749 (6,71), 6,882 (3,25), 6,903 (3,86), 7,161 (3,37), 7,183 (2,94).

Проміжний продукт 17

Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер)



Метил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбоксилат (155 мг, 488 мкмоль) (енантіомер) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (4,5 мл) та перемішували протягом однієї години при температурі 150 °C у мікрохвильовій апаратурі. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду натрію і за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію встановлювали значення pH = 7 розчину. Додавали дихлорметан і тричі екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, розчинник: градієнт дихлорметан/метанол). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, змішували з етилацетатом і фільтрували. Фільтрат концентрували до одного мілілітра і викристалізовували продукт із застосуванням 10 мл петролейного етеру. Тверду речовину відфільтровували і висушували у вакуумі. Одержали 53,1 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку із е.н. 88 %.

Енантіомерний надлишок визначали методом аналітичної ВЕРХ на хіральній фазі:

Порівняльні значення рацемату:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: енантіомер 1: R_t = 3,40, енантіомер 2: R_t = 4,09 хв., співвідношення 1:1 [колонка: Daicel Chiraltek® AY-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 1:1, швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм]

Енантіомер:

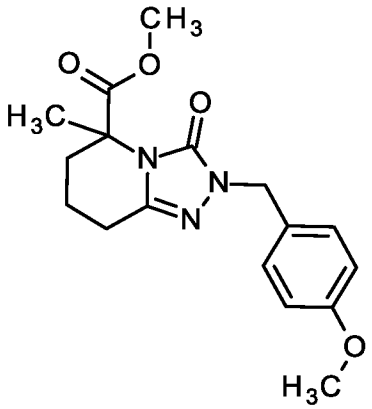
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: енантіомер 1: R_t = 3,35, енантіомер 2: R_t = 4,01 хв., співвідношення 6:94 [колонка: Daicel Chiraltek® AY-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 1:1, швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм]

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,506 (0,41), 1,540 (0,44), 1,774 (0,50), 1,787 (0,56), 1,800 (0,48), 1,808 (0,40), 2,026 (0,49), 2,037 (0,75), 2,050 (0,70), 2,061 (0,71), 2,069 (0,52), 2,077 (0,48), 2,085 (0,55), 2,096 (0,54), 2,105 (0,55), 2,113 (0,53), 2,560 (0,95), 2,574 (0,73), 2,601 (0,65), 2,613 (1,22), 2,626 (0,67), 2,655 (0,55), 2,669 (0,46), 3,586 (0,54), 3,687 (16,00), 4,496 (1,07), 4,506 (1,20), 4,511 (1,37), 4,521 (1,06), 11,424 (1,40).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі встановленої кристалічної структури для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Проміжний продукт 18

Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-5-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



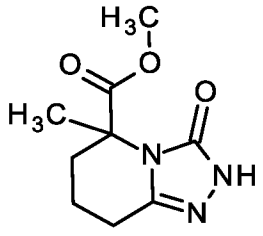
Метил-(5RS)-2-метил-6-оксопіперидин-2-карбоксилат (рацемат) (500 мг, чистота 93 %, 2,72 ммоль, CAS 89115-90-2) розчиняли у дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі і закладали в реактор в атмосфері аргону. Після цього додавали тетрафторборат триметилоксонію (442 мг, 2,99 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 2 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі і змішували залишок із ДМФ (5 мл). Після цього додавали метил-1-(4-метоксибензил)-гідразинкарбоксилат (571 мг, 2,72 ммоль, чистота 92 %) та перемішували реакційну суміш протягом 8 годин при температурі 170 °C. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 186 мг (чистота 91 %, 19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,589 (0,43), 1,597 (0,42), 1,606 (0,51), 1,623 (0,42), 1,697 (11,51), 1,769 (0,47), 1,782 (0,56), 1,802 (0,43), 1,907 (0,40), 1,935 (0,74), 1,942 (0,63), 1,960 (0,63), 2,023 (0,59), 2,030 (0,65), 2,042 (0,59), 2,050 (0,53), 2,058 (0,40), 2,570 (2,79), 2,586 (1,50), 2,829 (3,14), 3,531 (0,70), 3,645 (0,69), 3,665 (13,44), 3,730 (16,00), 3,742 (4,13), 4,677 (0,71), 4,716 (2,98), 4,736 (2,97), 4,774 (0,71), 5,753 (5,67), 6,885 (3,42), 6,906 (4,16), 6,922 (0,90), 7,148 (3,49), 7,169 (3,14), 7,232 (0,92), 7,253 (0,84), 7,632 (0,93).

Проміжний продукт 19

Метил-(5RS)-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-2-(4-метоксибензил)-5-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (186 мг, 560 мкмоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (5,0 мл) та перемішували протягом однієї години при температурі 150 °C (у мікрохвильовій апаратурі). До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду натрію і за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію встановлювали значення pH = 7 розчину. Додавали дихлорметан і тричі екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, розчинник: дихлорметан/метанол градієнт). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,5 мг (34 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

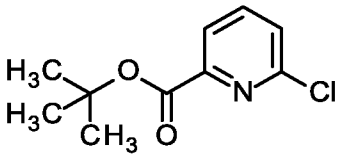
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 212 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,64), 0,008 (0,61), 1,622 (0,54), 1,631 (0,51), 1,640 (0,78), 1,654 (15,63), 1,757 (0,51), 1,771 (0,63), 1,777 (0,57), 1,785 (0,46), 1,792 (0,52), 1,880 (0,46), 1,887 (0,52), 1,903 (0,40), 1,915 (0,92), 1,922 (0,83), 1,938 (0,81), 1,946 (0,65), 1,990 (0,78),

1,998 (0,84), 2,010 (0,73), 2,018 (0,68), 2,025 (0,49), 2,033 (0,43), 2,045 (0,43), 2,568 (3,91), 2,584 (1,91), 3,309 (16,00), 11,369 (1,45).

Проміжний продукт 20

Трет-бутил-6-хлорпіридин-2-карбоксилат

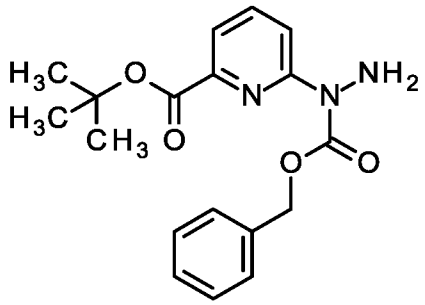


6-хлорпіколінову кислоту (80,0 г, 0,51 моль) розчиняли у піридині (300 мл) і трет-бутанол (1,60 л), потім порціями додавали хлорид п-толуолсульфонової кислоти (194 г, 1,02 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували до об'єму 1,50 л і розбавляли гептаном (500 мл), етилацетатом (500 мл) і водою (500 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 104 г (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [млн.ч.] = 1,61 (с, 9H), 7,45-7,48 (дд, 1H), 7,74-7,77 (т, 1H), 7,93-7,95 (дд, 1H).

Проміжний продукт 21

Трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}піридин-2-карбоксилат



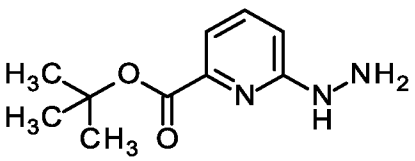
Трет-бутил-6-хлорпіридин-2-карбоксилат (91,1 г, 0,43 моль), бензил-гідразинкарбо-ксилат (70,9 г, 0,43 моль), карбонат цезію (174 г, 0,53 моль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен (17,1 г, 32,0 ммоль) в атмосфері аргону суспендували у толуолі (1,00 л). Додавали біс(дибензиліденацетон)паладій (0) (9,76 г, 10,7 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин при температурі 80 °С. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат змішували із силікагелем, перемішували протягом 10 хв., після цього фільтрували і додатково промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували і очищали залишок методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: гептан/етилацетат 4/1, 2/1, 1/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 112 г (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 7): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [млн.ч.] = 1,59 (с, 9H), 5,30 (с, 2H), 7,31-7,39 (м, 3H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,76-7,78 (м, 2H), 7,98-8,12 (дд, 1H).

Проміжний продукт 22

Трет-бутил-6-гідразинопіридин-2-карбоксилат



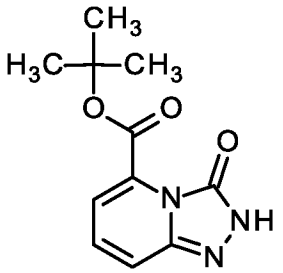
Трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}піридин-2-карбоксилат (112 г, 0,33 моль) і паладій на вугіллі (11,2 г, конц. 5 %) суспендували у толуолі (100 мл) і метанолі (1,12 л) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Реакційну суміш фільтрували крізь кізельгур і промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і

одержали 79,9 г (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [млн.ч.] = 1,61 (с, 9H), 6,92-6,95 (д, 1H), 7,38-7,41 (д, 1H), 7,53-7,58 (дд, 1H).

Проміжний продукт 23

Трет-бутил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



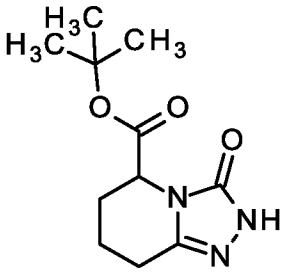
Трет-бутил-6-гідразинопіридин-2-карбоксилат (79,9 г, 0,33 моль) розчиняли у ТГФ (1,40 л) і, перемішуючи при кімнатній температурі, додавали 1,1-карбонілдіімідазол (74,3 г, 0,46 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після додавання води (1,0 л) перемішували протягом 15 хвилин і видаляли леткі розчинники у вакуумі. Водний залишок екстрагували насиченим розчином хлориду натрію та етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Органічну фазу відокремлювали, висушували над сульфатом магнію і силікагелем та фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: гептан/етилацетат 4/1, 2/1, 1/1, 1/2). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,4 г (80 % теор. значення за дві стадії) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 7): R_t = 0,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 180 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [млн.ч.] = 1,62 (с, 9H), 6,62-6,64 (дд, 1H), 7,00-7,06 (дд, 1H), 7,15-7,19 (дд, 1H), 10,86 (шс, 1H).

Проміжний продукт 24

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат)



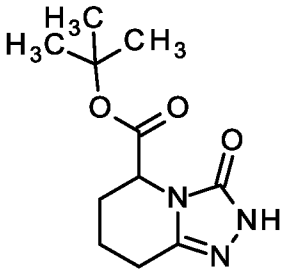
Трет-бутил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (34,5 г, 0,15 моль) і паладій на вугіллі (6,90 г, конц. 5 %) суспендували у толуолі (60 мл) і метанолі (500 мл) та перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню (34,5 бар). Реакційну суміш фільтрували крізь кізельгур і сумішшю дихлорметан/метанолом 9/1 промивали. Фільтрат концентрували, а залишок перемішували із етилацетатом протягом 30 хв., потім фільтрували і висушували. Одержали 36,8 г (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 7): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 240 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [млн.ч.] = 0,53 (с, 9H), 0,74-0,91 (м, 1H), 1,01-1,13 (м, 1H), 1,21-1,32 (м, 1H), 1,47-1,56 (м, 1H), 1,88-2,00 (м, 1H), 2,17-2,26 (дт, 1H), 4,29-4,34 (дд, 1H), 11,9 (шс, 1H).

Проміжний продукт 25

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (енантіомер 2)



Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 6,00 г розчиняли у 88 мл метанолу; об'єм впорскування: 4,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 370 x 50 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол: 0,0 хв. 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; 14,0 хв. 35 % ізопропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.;15,0 хв. 60 % i-пропанол, швидкість потоку: 115 г/хв.; 37,0 хв. 60 % i-пропанол, швидкість потоку: 115 г/хв.; 38,0 хв., 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; 42,0 хв., 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; температура 38 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 2,78 г енантіомеру 1, який був елюйований спочатку, і 2,79 г енантіомеру 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2

Аналітична НФХ на хіральній фазі: R_t = 4,20 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол 70:30; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

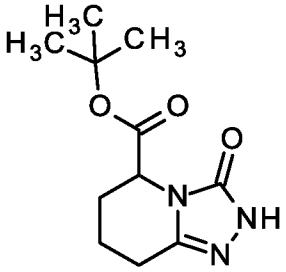
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,41 (с, 9Н), 1,49 (дкв., 1Н), 1,72-1,84 (м, 1Н), 1,95-2,10 (м, 2Н), 2,46-2,56 (м, 1Н), 2,59-2,68 (м, 1Н), 4,35 (т, 1Н), 11,36 (с, 1Н).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат

Проміжний продукт 26

Трет-бутил-(5RS)3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (енантіомер 1)



Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 6,00 г розчиняли у 88 мл метанолу; об'єм впорскування: 4,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 20 мкм, 370 x 50 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол: 0,0 хв. 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; 14,0 хв. 35 % ізопропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.;15,0 хв. 60 % i-пропанол, швидкість потоку: 115 г/хв.; 37,0 хв. 60 % i-пропанол, швидкість потоку: 115 г/хв.; 38,0 хв., 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; 42,0 хв., 35 % i-пропанол, швидкість потоку: 200 г/хв.; температура 38 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 2,78 г енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 2,79 г енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1

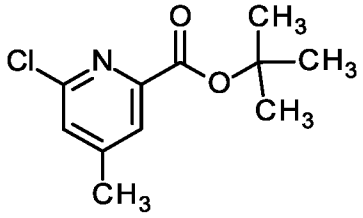
Аналітична НФХ на хіральній фазі: R_t = 1,67 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/i-пропанол 70:30; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,41 (с, 9Н), 1,49 (дкв., 1Н), 1,81 (дт, 1Н), 2,00-2,10 (м, 2Н), 2,45-2,56 (м, 1Н), 2,58-2,67 (м, 1Н), 4,35 (т, 1Н), 11,36 (с, 1Н).

Проміжний продукт 27

Трет-бутил-6-хлор-4-метилпіридин-2-карбоксилат

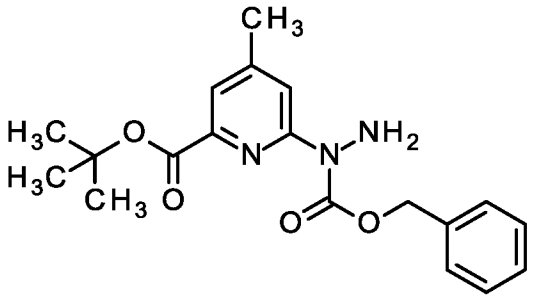


6-хлор-4-метилпіридин-2-карбонову кислоту (2,50 г, 14,6 ммоль) розчиняли у піридині (10 мл) і трет-бутанолі (50 мл, 520 ммоль) та змішували із 4-метилбензол-сульфонілхлоридом (5,56 г, 29,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і циклогексаном/етилацетатом 90/10. Органічну фазу відокремлювали та екстрагували водну фазу циклогексаном/етилацетатом 90/10. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 2,89 г (чистота 87 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,325 (0,86), 1,340 (0,86), 1,553 (16,00), 7,614 (0,68), 7,830 (0,80).

Проміжний продукт 28

Трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-4-метилпіридин-2-карбоксилат



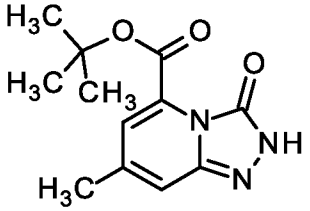
В атмосфері аргону трет-бутил-6-хлор-4-метилпіридин-2-карбоксилат (2,89 г, 12,7 ммоль) і бензил-гідразинкарбоксилат (2,32 г, 14,0 ммоль) розчиняли у толуолі (32 мл) і додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (657 мг, 635 мкмоль), комплекс трис(дибензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (704 мг, 1,27 ммоль) і карбонат цезію (4,96 г, 15,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 80 °C, а потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: ізократичний режим, метанол/дихлорметан 4/96). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 4,25 г (чистота 86 %, 81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,317 (0,87), 1,329 (0,87), 1,549 (16,00), 2,387 (5,39), 5,192 (4,02), 5,277 (3,65), 7,314 (0,79), 7,331 (1,05), 7,344 (1,30), 7,360 (1,75), 7,380 (0,82), 7,421 (2,12), 7,440 (1,40), 7,618 (1,55), 7,649 (1,81).

Проміжний продукт 29

Трет-бутил-7-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



В атмосфері аргону паладій на вугіллі (299 мг, 10 %) закладали в реактор і додавали трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-4-метилпіридин-2-карбоксилат (1,80 г, 5,04 ммоль) у метанолі (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і

додатково промивали метанолом. Реакційну суміш концентрували і безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

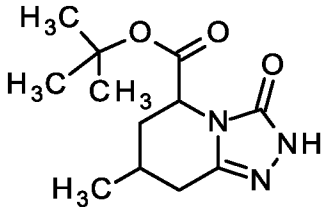
Залишок розчиняли у ТГФ (40 мл) і змішували із ди-1H-імідазол-1-іл-метаноном (980 мг, 6,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,05 г (чистота 90 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; MS (ESIneg): m/z = 248 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,536 (16,00), 1,553 (0,97), 2,218 (3,39), 3,318 (0,65), 6,597 (1,20), 7,051 (0,96), 12,345 (0,65).

Проміжний продукт 30

Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



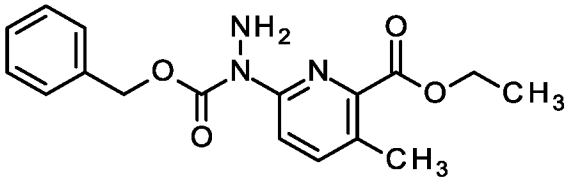
В атмосфері аргону паладій на вугіллі (740 мг, 10 %) закладали в реактор і додавали трет-бутил-7-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (3,1 г, 12,44 ммоль) у метанолі (124 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок закладали у метанол (124 мл) і змішували з паладієм на вугіллі (740 мг, 10 %). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню (2 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 2,71 г (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 507 $[2M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,015 (2,13), 1,032 (2,20), 1,400 (0,73), 1,405 (1,16), 1,416 (16,00), 1,432 (0,48), 2,181 (0,46), 2,209 (0,56), 4,184 (0,45), 4,195 (0,43), 11,342 (0,73).

Проміжний продукт 31

Етил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-3-метилпіридин-2-карбоксилат

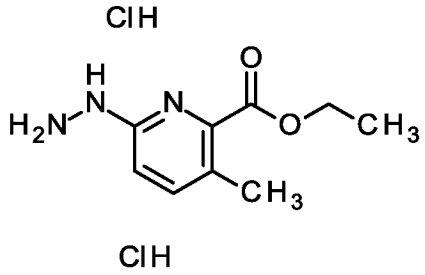


В атмосфері аргону етил-6-хлор-3-метилпіридин-2-карбоксилат (970 мг, 4,86 ммоль) і бензил-гідразинкарбоксилат (969 мг, 5,83 ммоль) розчиняли у толуолі (9,7 мл), і додавали комплекс трис(дибензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (251 мг, 243 мкмоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (269 мг, 486 мкмоль) і карбонат цезію (1,90 г, 5,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 80°C і потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: ізократичний режим, метанол/дихлорметан 8/92). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,89 г (чистота 47 %, 55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 32

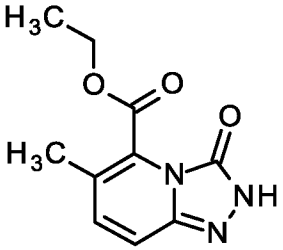
Етил-6-гідразино-3-метилпіридин-2-карбоксилату дигідрохлорид



В атмосфері аргону паладій на вугіллі (232 мг, 10 %) закладали в реактор і додавали етил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-3-метилпіридин-2-карбоксилат (1,89 г, 5,74 ммоль) у метанолі (60 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок закладали у діоксан і змішували з діоксаном/соляною кислотою (4М). Тверду речовину фільтрували, промивали метил-трет-бутиловим етером і безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

Проміжний продукт 33

Етил-6-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



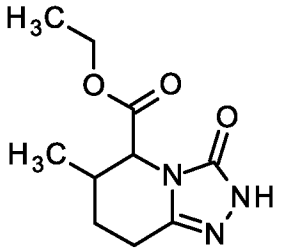
Етил-6-гідразино-3-метилпіридин-2-карбоксилатдигідрохлорид (419 мг, 1,56 ммоль) закладали у ТГФ (12 мл) і змішували із ди-1H-імідазол-1-іл-метаноном (261 мг, 1,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і дихлорметаном і підлужували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 347 мг (чистота 89 %, 104 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,77 хв.; MS (ESIneg): m/z = 220 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,282 (5,00), 1,299 (10,60), 1,317 (5,79), 1,335 (0,84), 1,356 (2,69), 2,078 (16,00), 2,118 (0,45), 2,280 (0,45), 2,395 (0,71), 2,428 (0,75), 4,331 (1,67), 4,349 (4,92), 4,367 (4,80), 4,385 (1,58), 7,060 (2,57), 7,084 (3,35), 7,239 (3,24), 7,263 (2,51), 7,632 (0,45), 12,533 (1,43).

Проміжний продукт 34

Етил-(5RS,6RS)-6-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



В атмосфері аргону паладій на вугіллі (63 мг, 10 %) закладали в реактор і додавали етил-6-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (297 мг, 1,34 ммоль) у метанолі (10 мл); перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і очищали залишок методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі.

Залишок розчиняли в метанолі (5,0 мл) і після додавання паладію на вугіллі (25 мг, 10 %)

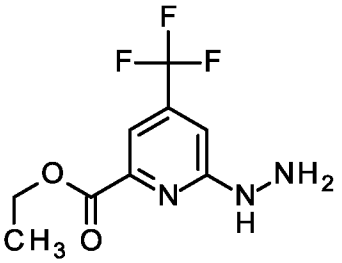
перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 117 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 226 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,015 (11,82), 1,033 (12,24), 1,175 (7,82), 1,193 (16,00), 1,211 (8,16), 1,236 (0,40), 1,428 (0,40), 1,441 (0,50), 1,459 (1,16), 1,473 (1,29), 1,492 (1,47), 1,505 (1,43), 1,522 (0,71), 1,536 (0,62), 1,691 (1,35), 1,698 (1,45), 1,706 (1,50), 1,717 (0,89), 1,724 (1,18), 1,732 (1,11), 1,739 (1,07), 2,246 (0,67), 2,252 (0,78), 2,263 (1,08), 2,269 (1,18), 2,278 (1,20), 2,284 (1,18), 2,292 (1,12), 2,299 (1,03), 2,309 (0,72), 2,316 (0,63), 2,557 (1,30), 2,569 (1,98), 2,584 (1,68), 2,600 (1,66), 2,615 (1,39), 2,656 (1,71), 2,661 (2,10), 2,669 (2,15), 2,675 (1,92), 2,698 (0,96), 2,703 (1,08), 2,711 (1,03), 2,717 (0,80), 4,098 (0,91), 4,107 (1,22), 4,116 (1,20), 4,125 (4,30), 4,134 (1,05), 4,142 (6,35), 4,151 (1,07), 4,160 (4,32), 4,169 (1,26), 4,178 (1,27), 4,187 (0,95), 4,419 (4,25), 4,435 (4,22), 11,412 (1,99).

Проміжний продукт 35

Етил-6-гідразино-4-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат

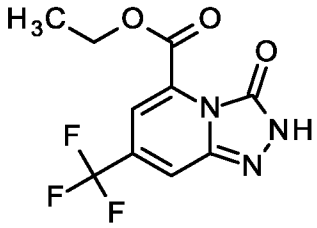


В атмосфері аргону етил-6-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (1000 мг, 3,94 ммоль) і бензил-гідразинкарбоксилат (721 мг, 4,34 ммоль) розчиняли у толуолі (10 мл) та додавали комплекс трис(дибензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (204 мг, 197 мкмоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (219 мг, 394 мкмоль) і карбонат цезію (1,54 г, 4,73 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 80°C і змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: ізократичний режим, метанол/дихлорметан 8/92). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а одержаний залишок безпосередньо піддавали подальшому перетворенню. Залишок в атмосфері аргону розчиняли у метанолі (50 мл) і додавали паладій на вугіллі (223 мг, 10 %). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Додавали наступну порцію паладію на вугіллі (223 мг, 10 %) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 385 мг (чистота 93 %, 38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 36

Етил-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат



Етил-6-гідразино-4-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (384 мг, 1,54 ммоль) розчиняли у ТГФ (19 мл) закладали в реактор, змішували з ди-1H-імідазол-1-іл-метаноном (300 мг, 1,85 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш

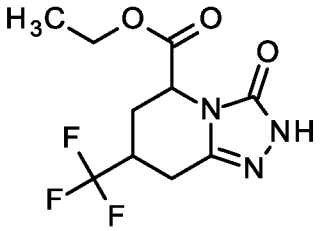
змішували з водою і дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази змішували з водою, насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 391 мг (чистота 94 %, 87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,299 (7,46), 1,316 (16,00), 1,334 (7,58), 1,345 (0,42), 1,357 (1,20), 1,363 (0,66), 2,525 (0,47), 4,336 (2,37), 4,354 (7,32), 4,371 (7,27), 4,389 (2,27), 7,044 (4,79), 7,048 (4,79), 7,954 (2,71), 7,957 (3,98), 7,960 (2,90).

Проміжний продукт 37

Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



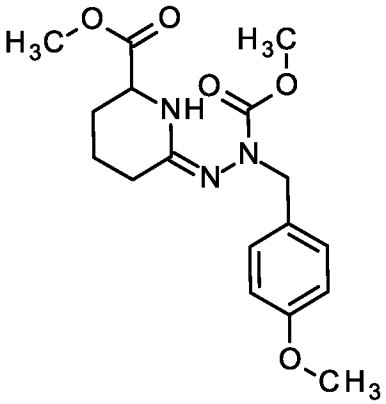
В атмосфері аргону паладій на вугіллі (30 мг, 10 %) закладали в реактор і додавали етил-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (100 мг, 363 мкмоль) у метанолі (5,0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 40 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 97,8 мг (чистота 87 %, 84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,042 (1,06), 1,056 (2,04), 1,070 (1,10), 1,199 (8,42), 1,214 (16,00), 1,228 (8,00), 1,305 (0,45), 1,356 (1,36), 1,738 (1,02), 1,763 (2,47), 1,787 (2,58), 1,812 (1,20), 2,696 (1,56), 2,721 (2,08), 2,728 (2,47), 2,752 (2,57), 2,869 (2,23), 2,896 (1,50), 2,901 (1,51), 3,057 (1,19), 3,064 (1,13), 3,072 (1,13), 3,165 (1,54), 3,174 (1,56), 3,429 (0,48), 3,439 (0,55), 3,452 (0,48), 4,141 (0,78), 4,149 (1,47), 4,156 (2,22), 4,163 (4,00), 4,170 (4,33), 4,177 (4,39), 4,184 (3,95), 4,191 (2,27), 4,198 (1,47), 4,205 (0,83), 4,319 (0,42), 4,331 (0,60), 4,432 (2,24), 4,444 (2,52), 4,455 (2,47), 4,466 (2,20), 7,628 (0,41), 11,601 (3,48).

Проміжний продукт 38

Метил-(2RS)-6-[(4-метоксибензил)(метоксикарбоніл)гідразоно]піперидин-2-карбо-ксилат (рацемат)

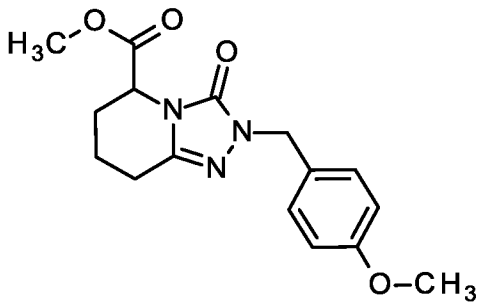


До метил-(2RS)-6-оксопіперидин-2-карбоксилату (рацемат) (685 мг, 4,36 ммоль), розчиненого у дихлорметані (15 мл), в атмосфері аргону додавали тетрафторборат триметилоксонію (678 мг, чистота 95 %, 4,36 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали метил-1-(4-метокси-бензил)гідразинкарбоксилат (1,29 г, чистота 71 %, 4,36 ммоль) і перемішували вихідну суміш протягом кількох діб із періодичним контролем процесу перетворення при кімнатній температурі. Для обробки леткі компоненти видаляли у вакуумі. Вихідний продукт, який залишився (1,52 г, 100 % від теор. значення), піддавали подальшому перетворенню без додаткового очищення.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 39

Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(2RS)-6-[(4-метоксибензил)(метоксикарбоніл)гідразоно]піперидин-2-карбокси-лат (рацемат) (1,52 г, 4,35 ммоль) у ДМФ (5 мл) перемішували при температурі 150 °C протягом ночі. Для обробки охолоджену вихідну суміш викладали у близько 50 мл води, суміш підлужували водним натрієвим лугом до значення pH близько 9 і тричі екстрагували із застосуванням 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином вихідний продукт очищали методом хроматографії на силікагелі (картридж із силікагелем PuriFlash 50 г, дихлорметан 100 % => дихлорметан: MeOH 80:1). Таким чином одержали дві фракції сполуки, зазначеної в заголовку: 327 мг чистотою 60 % (14 % від теор. значення) і 858 мг чистотою 72 % (45 % теор. значення).

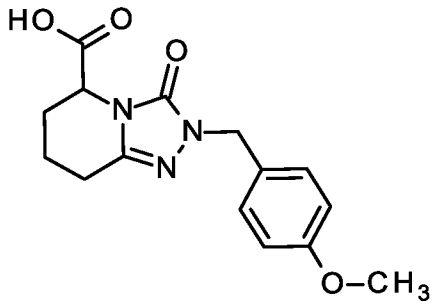
Результати аналізу другої фракції:

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,615 (0,90), 2,731 (9,35), 2,890 (12,58), 3,700 (13,65), 3,730 (16,00), 3,736 (6,83), 3,742 (2,33), 4,492 (1,54), 4,582 (0,85), 4,591 (0,94), 4,597 (1,08), 4,607 (0,82), 4,750 (5,88), 6,882 (3,29), 6,887 (2,11), 6,899 (1,66), 6,904 (4,11), 6,908 (1,73), 7,162 (3,09), 7,167 (1,04), 7,178 (1,35), 7,183 (3,40), 7,203 (1,01), 7,923 (0,79), 7,952 (1,25).

Проміжний продукт 40

(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



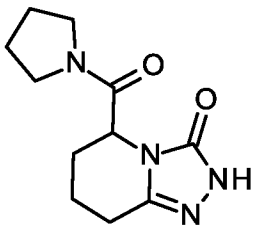
Метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (рацемат) (320 мг, чистота 60 %, 605 мкмоль) розчиняли у воді/ТГФ (5 мл /5 мл), змішували із гідроксидом літію (72,4 мг, 3,03 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки змішували з водою, за допомогою 1N водного розчину соляної кислоти встановлювали значення pH = 3, насичували розчин хлоридом натрію і тричі екстрагували із застосуванням кожного разу по 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 250 мг (чистота 71%, 97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку. Одержаний таким чином продукт застосовували далі без додаткового очищення.

У другому, аналогічному варіанті із 850 мг метил-(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилату (чистота 72 %, 1,93 ммоль) одержали 625 мг сполуки, зазначеної в заголовку (чистота 89 %, 95 % від теор. значення).

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,00 хв.; МС (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 41

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



Варіант a)

(5RS)-2-(4-метоксибензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (670 мг, 1,88 ммоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (15 мл) і перемішували у мікрохвильовій апаратурі при температурі 150 °C протягом однієї години. Для обробки охолоджену вихідну суміш концентрували, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ із 2 впорскуваннями (колонка: колонка Chromatorex C18, 250 x 40 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв., градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 10 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 10 % B. Тривалість кожної стадії становила 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту концентрували і ліофілізували. Таким чином одержали 0,36 г (80 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Варіант b)

Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (500 мг, 2,54 ммоль) у суміші з піролідином (5,0 мл, 60 ммоль) перемішували спочатку протягом 2 годин, потім протягом наступних 18 годин при температурі 50 °C, після цього протягом близько 24 годин при температурі 60 °C (контроль перетворення методом ВЕРХ/РХ-МС). Для обробки вихідну суміш змішували з водою, розбавляли етилацетатом і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Органічні фази видаляли після контролю методом РХ-МС. Водну фазу, яка містила продукт, концентрували і висушували у вакуумі. Шляхом перетирання залишку із етилацетатом/метанолом, концентрування маточного лугу і повторного перетирання із сумішшю розчинників одержали дві фракції сполуки, зазначеної в заголовку: 45,7 мг (8 %) і 112 мг (19 %).

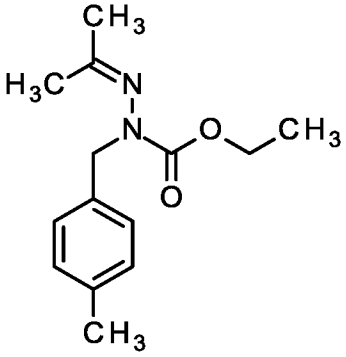
Результати аналізу другої фракції:

РХ-МС (Метод 6): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 237 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,147 (0,62), 1,662 (1,69), 1,673 (2,39), 1,682 (4,36), 1,690 (6,79), 1,700 (8,57), 1,710 (6,71), 1,720 (3,20), 1,757 (2,60), 1,771 (9,56), 1,784 (16,00), 1,798 (11,83), 1,812 (3,41), 1,894 (3,39), 1,907 (11,19), 1,921 (15,40), 1,935 (10,59), 1,948 (4,95), 1,956 (5,06), 1,965 (4,50), 1,972 (2,37), 1,978 (2,52), 1,990 (3,30), 1,999 (3,57), 2,007 (3,10), 2,019 (2,87), 2,036 (1,28), 2,049 (0,83), 2,472 (2,42), 2,518 (5,78), 2,524 (4,83), 2,571 (3,49), 2,580 (6,69), 2,590 (3,51), 2,604 (1,94), 2,613 (3,22), 2,623 (1,57), 2,636 (0,62), 3,013 (0,68), 3,027 (1,51), 3,041 (0,64), 3,225 (2,19), 3,238 (4,42), 3,248 (4,27), 3,262 (7,12), 3,276 (3,96), 3,288 (5,24), 3,324 (12,41), 3,333 (4,62), 3,338 (5,10), 3,347 (4,83), 3,362 (2,48), 3,375 (0,68), 3,437 (2,33), 3,451 (4,93), 3,457 (3,84), 3,465 (3,28), 3,471 (6,13), 3,485 (2,81), 3,579 (2,85), 3,593 (5,88), 3,599 (3,34), 3,606 (3,61), 3,612 (4,77), 3,626 (2,17), 4,637 (5,45), 4,644 (6,46), 4,650 (7,06), 4,657 (5,49), 11,270 (6,83).

Проміжний продукт 42

Етил-2-ізопропіліден-1-(4-метилбензил)гідразинкарбоксилат



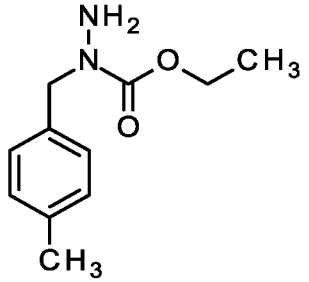
До етил-2-ізопропіліденгідразинкарбоксилату (CAS 6637-60-1; 3,23 г, 22,4 ммоль) у 55 мл толуолу в атмосфері аргону додавали порошок гідроксиду калію (4,11 г, 29,7 ммоль) і гідросульфат тетра-н-бутиламонію (734 мг, 2,16 ммоль). Для забезпечення кращої можливості перемішування доповнювали 10 мл толуолу. Після нагрівання до температури 50 °C краплями повільно додавали розчин із 1-(бромметил)-4-метилбензолу (5,00 г, 27,0 ммоль) у 15 мл

толуолу, суміш нагрівали до 80 °С і додатково перемішували протягом 2,5 годин. Для обробки вихідну суміш змішували з водою і відокремлювали органічну фазу після екстрагування. Органічну фазу ще двічі екстрагували водою, об'єднані водні фази після цього один раз повторно екстрагували толуолом. Органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержаний вихідний продукт розділяли методом хроматографії на силікагелі (обладнання: колонка Isolera: 340 г SNAP розчинник: циклогексан і EtOAc, градієнт: 0 хв. циклогексан, 10 хв. циклогексан, 35 хв. 30 % EtOAc, 40 хв. 30 % EtOAc). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 3,76 г (56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 43

Етил-1-(4-метилбензил)гідразинкарбоксилат



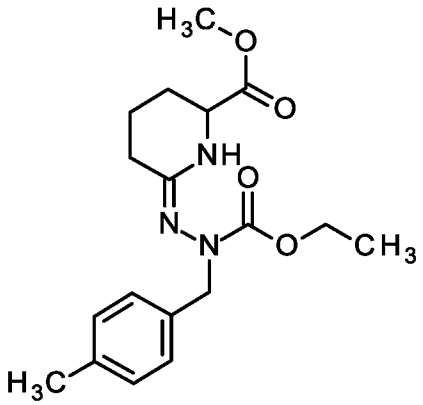
Етил-2-ізопропіліден-1-(4-метилбензил)гідразинкарбоксилат (3,77 г, 15,2 ммоль, згідно з результатами РХ/МС вже частково гідролізований на сполуку, зазначену в заголовку) розчиняли в суміші етанол/вода (100 мл/66 мл), нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували протягом 3 годин. Для обробки після цього ретельно концентрували, залишок закладали у суміш дихлорметан/вода і екстрагували. Після розділення фаз водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 3,25 г (чистота 87 %, 89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку піддавали подальшому перетворенню без додаткового очищення.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 209 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,159 (0,80), 1,168 (1,91), 1,185 (3,86), 1,203 (1,95), 1,667 (1,33), 1,927 (1,25), 2,267 (1,24), 2,275 (9,41), 4,035 (1,18), 4,053 (3,64), 4,071 (3,59), 4,088 (1,13), 4,425 (5,48), 4,548 (3,26), 7,126 (16,00).

Проміжний продукт 44

Метил-(2RS)-6-[(етоксикарбоніл)(4-метилбензил)гідразоно]піперидин-2-карбоксилат (рацемат)



До метил-(2RS)-6-оксопіперидин-2-карбоксилату (рацемат) (1,58 г, 10,1 ммоль) у 20 мл дихлорметану в атмосфері аргону додавали тетрафторборат триметилоксонію (1,57 г, чистота 95 %, 10,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після цього краплями додавали етил-1-(4-метилбензил)-гідразинкарбоксилат (2,41 г, чистота 87 %, 10,1 ммоль), розчинений у 10 мл дихлорметану, і перемішували протягом 26 годин при кімнатній температурі. Для обробки леткі компоненти видаляли у вакуумі, а залишок розділяли над силікагелем. (обладнання: Isolera; колонка: картуш SNAP 100 г, розчинник: циклогексан і EtOAc // EtOAc і MeOH градієнт: 0 хв. 30 % EtOAc, 3 хв. 30 % EtOAc,

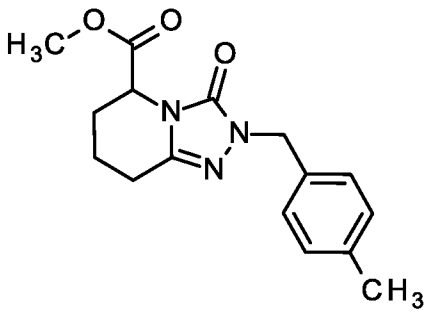
13 хв. 100 % EtOAc, 18 хв. 100 % EtOAc, 18,01 хв. 10 % MeOH, 33 хв. 10 % MeOH). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 1,46 г (чистота 88 %, 37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі піддавали подальшому перетворенню.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,055 (0,58), 1,149 (1,00), 1,157 (1,01), 1,167 (1,78), 1,175 (1,73), 1,184 (0,92), 1,192 (0,87), 1,644 (0,91), 1,908 (0,76), 1,988 (2,45), 2,128 (2,05), 2,141 (2,19), 2,144 (2,23), 2,148 (1,42), 2,156 (0,95), 2,164 (0,99), 2,274 (3,39), 2,279 (4,35), 3,162 (0,90), 3,175 (0,90), 3,538 (3,77), 3,578 (0,99), 3,585 (1,56), 3,638 (3,98), 3,667 (16,00), 3,675 (1,67), 3,684 (2,39), 3,701 (3,26), 4,021 (0,67), 4,038 (0,81), 4,049 (1,01), 4,056 (1,07), 4,063 (1,50), 4,069 (1,44), 4,775 (1,21), 7,127 (1,68), 7,134 (2,17), 7,174 (1,17).

Проміжний продукт 45

Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(2RS)-6-[(етоксикарбоніл)(4-метилбензил)гідразоно]піперидин-2-карбоксилат (рацемат) (730 мг, чистота 88 %, 1,85 ммоль) у 15 мл ДМФ перемішували протягом ночі при температурі 150 °C. Для обробки вихідну суміш викладали у воду, підлужували суміш 3N натрієвим лугом та екстрагували дихлорметаном. Водну фазу насичували хлоридом натрію і ще двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Таким чином одержали 288 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,274 (12,04), 2,580 (0,80), 2,616 (1,19), 2,731 (10,86), 2,890 (12,92), 3,285 (1,12), 3,700 (16,00), 4,588 (1,05), 4,598 (1,19), 4,604 (1,34), 4,614 (1,04), 4,775 (6,63), 7,105 (0,94), 7,119 (1,09), 7,127 (7,35), 7,134 (6,83), 7,155 (1,02), 7,952 (1,56).

Альтернативний синтез:

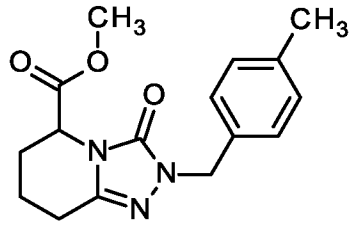
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (500 мг, 2,54 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (909 мг, 2,79 ммоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (493 мг, 2,66 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 560 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,61), 0,008 (0,56), 1,787 (0,45), 1,798 (0,49), 1,812 (0,42), 2,050 (0,42), 2,060 (0,71), 2,072 (0,83), 2,080 (0,64), 2,088 (0,52), 2,096 (0,44), 2,104 (0,52), 2,108 (0,45), 2,116 (0,53), 2,124 (0,51), 2,132 (0,48), 2,274 (11,08), 2,523 (0,63), 2,566 (0,81), 2,580 (0,64), 2,605 (0,58), 2,616 (1,09), 2,629 (0,60), 2,659 (0,49), 3,701 (16,00), 4,588 (0,99), 4,598 (1,12), 4,604 (1,28), 4,614 (0,97), 4,775 (6,33), 7,106 (0,87), 7,127 (6,84), 7,134 (6,17), 7,154 (0,82).

Проміжний продукт 46

Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (700 мг, 3,55 ммоль) закладали в ацетонітрил (31 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,27 г, 3,90 ммоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (690 мг, 3,73 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 1,05 г (чистота 91 %, 89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

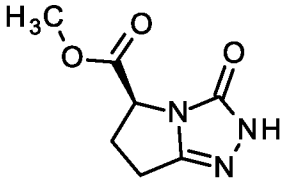
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,497 (0,40), 1,519 (0,42), 1,524 (0,43), 1,532 (0,43), 1,788 (0,50), 1,797 (0,54), 1,811 (0,47), 1,821 (0,43), 1,988 (0,48), 2,049 (0,50), 2,060 (0,81), 2,073 (0,80), 2,080 (0,72), 2,087 (0,59), 2,095 (0,51), 2,104 (0,58), 2,115 (0,59), 2,124 (0,56), 2,131 (0,52), 2,273 (12,47), 2,292 (0,91), 2,523 (0,62), 2,566 (0,84), 2,580 (0,68), 2,604 (0,64), 2,616 (1,20), 2,628 (0,66), 2,658 (0,55), 3,310 (16,00), 3,683 (0,71), 4,588 (1,13), 4,598 (1,28), 4,604 (1,44), 4,614 (1,10), 4,674 (0,43), 4,775 (6,90), 7,106 (1,01), 7,127 (8,08), 7,133 (7,29), 7,154 (1,06).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі встановленої кристалічної структури для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 47

Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер)

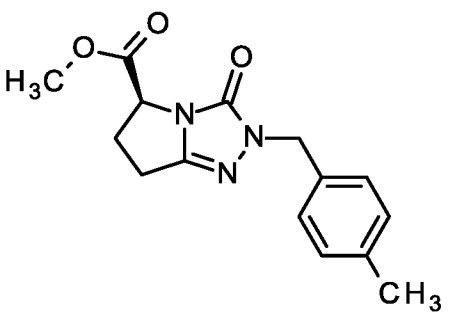


Метил-5-оксо-L-пролінат (24,0 г, 168 ммоль, CAS 4931-66-2) закладали у дихлорметан (210 мл), при кімнатній температурі. Після цього додавали тетрафторборат триметилоксонію (24,8 г, 168 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок змішували із ДМФ (240 мл). Після цього додавали метил-гідразинкарбоксилат (15,1 г, 168 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 170 °C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, розчинник: градієнт дихлорметан/метанол). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,57 г (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку. Її безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

ГХ-МС (WUP-GC/MS): R_t = 6,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 183 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 48

Метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбоксилат (енантіомер)



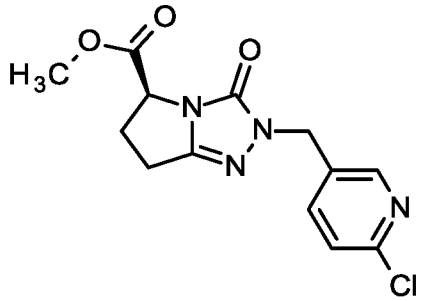
Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (250 мг, 1,36 ммоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (489 мг, 1,50 ммоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (265 мг, 1,43 ммоль, CAS 104-81-4). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 412 мг (чистота 91 %, 96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,072 (1,11), 2,275 (9,70), 2,303 (0,99), 2,458 (0,51), 2,465 (0,54), 2,720 (1,21), 2,743 (1,93), 2,758 (1,66), 2,837 (0,42), 2,857 (0,41), 2,869 (0,51), 2,892 (0,49), 3,708 (1,25), 3,722 (12,20), 4,758 (2,95), 4,763 (3,01), 4,776 (1,05), 4,791 (1,07), 4,799 (0,95), 4,937 (0,40), 5,753 (0,46), 7,141 (16,00).

Проміжний продукт 49

Метил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер)

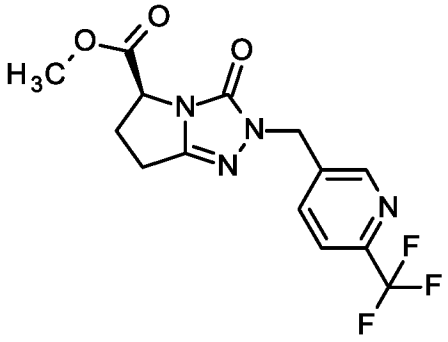


Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (300 мг, 1,64 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (587 мг, 1,80 ммоль) і 5-(бромметил)-2-хлорпіридин (355 мг, 1,72 ммоль, CAS 182924-36-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 430 мг (85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 50

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер)



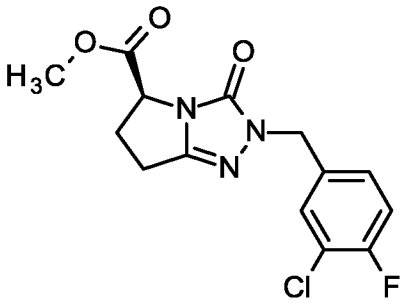
Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (300 мг, 1,64 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (587 мг, 1,80 ммоль) і 5-(бромметил)-2-(трифторметил)піридин (413 мг, 1,72 ммоль, CAS 108274-33-5). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і

концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 441 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 51

Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (енантіомер)

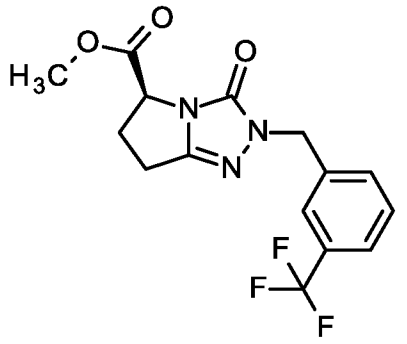


Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (300 мг, 1,64 ммоль) закладали в ацетонітрил (530 мкл). Після пере-мішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (587 мг, 1,80 ммоль) і 4-(бром-метил)-2-хлор-1-фторбензол (384 мг, 1,72 ммоль, CAS 192702-01-5). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 460 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 52

Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер)

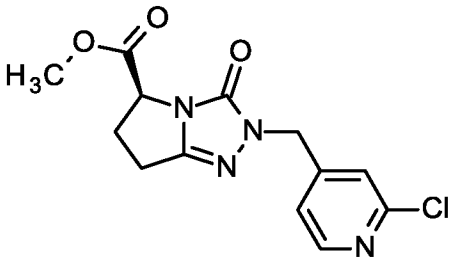


Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (150 мг, 819 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (294 мг, 901 мкмоль) і 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (206 мг, 860 мкмоль, CAS 402-23-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 150 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 53

Метил-(5S)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер)

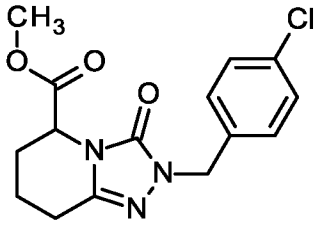


Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (150 мг, 819 мкмоль) закладали в ацетонітрил (7,0 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (294 мг, 901 мкмоль) і 4-(бромметил)-2-хлорпіридин (178 мг, 860 мкмоль, CAS 83004-15-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 250 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 54

Метил-(5RS)-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбоксилат (рацемат)

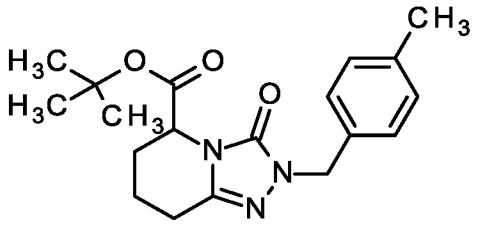


Метил-(2RS)-6-[(трет-бутоксикарбоніл)гідразоно]піперидин-2-карбоксилат (рацемат) (2,20 г, 7,21 ммоль) у 15 мл ДМФ перемішували при температурі 150 °C протягом ночі. Реакційну суміш (теоретичний вихід: 1,42 г) розділяли на аліквоти і безпосередньо застосовували далі. До розчину аліквоти вихідного продукту метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (розрахованої як 473 мг, 2,40 ммоль) у 5 мл ДМФ додавали карбонат цезію (1,17 г, 3,60 ммоль) і 1-(бромметил)-4-хлорбензол (518 мг, 2,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього додавали ще 1-(бромметил)-4-хлор-бензол (493 мг, 2,40 ммоль) та перемішували протягом ночі при температурі 50 °C. Для обробки змішували з водою, двічі екстрагували із застосуванням кожного разу по 15 мл етилацетату, об'єднані органічні фази один раз промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розділяли на 2 порції методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 40 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 10 % B, 5 хв. 10 % B, 27 хв. 98 % B, 35 хв. 98 % B, 35,01 хв. 10 % B, 38 хв. 10 % B. Тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм). Шляхом концентрування фракцій продукту одержали 80 мг (чистота 96 %, 9,6 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 55

Трет-бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)

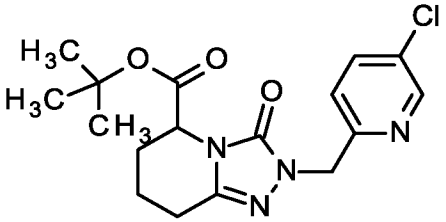


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (енантіомер 2) (1,77 г, 7,38 ммоль) закладали в ацетонітрил (71 мл). Після цього додавали карбонат цезію (2,40 г, 7,38 ммоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (1,37 г, 7,38 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 2,65 г (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 56

Трет-бутил-(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



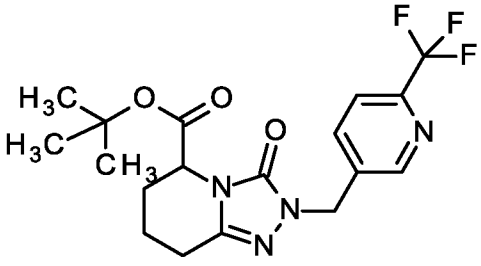
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 2-(бромметил)-5-хлорпіридин (272 мг, 1,32 ммоль, CAS 605681-01-4). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 306 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,410 (16,00), 2,078 (0,62), 2,085 (0,56), 2,637 (0,42), 4,453 (0,46), 4,459 (0,48), 4,463 (0,58), 4,469 (0,43), 4,932 (1,44), 4,947 (1,43), 7,232 (0,89), 7,246 (0,91), 7,928 (0,56), 7,932 (0,56), 7,942 (0,53), 7,946 (0,52), 8,578 (0,90), 8,582 (0,88).

Проміжний продукт 57

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 5-(бромметил)-2-(трифторметил)піридин (316 мг, 1,32 ммоль, CAS 108274-33-5). Реакційну суміш після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим

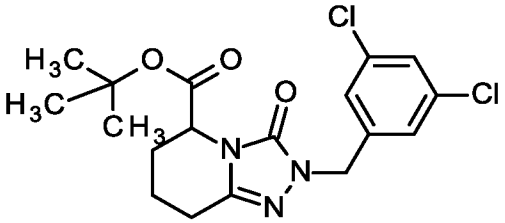
водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок суспендували у діетилетері, відфільтровували тверду речовину і висушували у вакуумі. Одержали 345 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,383 (16,00), 1,404 (0,51), 2,069 (0,60), 2,081 (0,48), 4,457 (0,62), 5,036 (2,03), 7,923 (1,20), 7,933 (0,73), 7,937 (0,70), 8,665 (0,72).

Проміжний продукт 58

Трет-бутил-(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

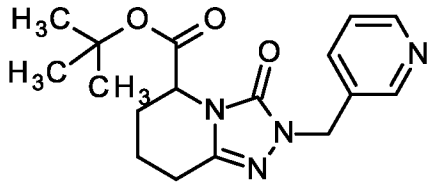


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 1-(бромметил)-3,5-дихлорбензол (316 мг, 1,32 ммоль, CAS 7778-01-0). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 445 мг (чистота 82 %, 89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 59

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(піридин-3-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



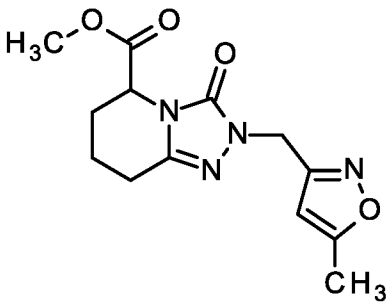
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) і 3-(бромметил)піридингідробромід (333 мг, 1,32 ммоль, CAS 4916-55-6). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 366 мг (88 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,390 (16,00), 1,405 (12,47), 2,037 (0,58), 2,050 (0,73), 2,060 (0,77), 2,070 (0,65), 2,523 (0,58), 2,617 (0,41), 2,627 (0,42), 4,348 (0,50), 4,444 (0,59), 4,526 (0,81), 4,896 (1,69), 7,359 (0,43), 7,371 (0,43), 7,378 (0,45), 7,391 (0,45), 7,642 (0,49), 7,661 (0,42), 8,483 (0,82), 8,500 (0,55), 8,504 (0,55), 8,513 (0,52).

Проміжний продукт 60

Метил-(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



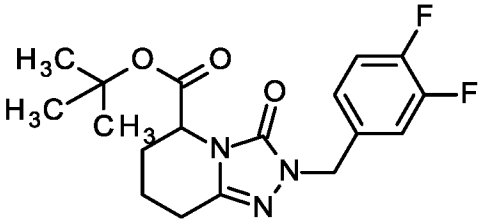
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (50,0 мг, 254 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,6 мл). Після цього додавали карбонат цезію (124 мг, 380 мкмоль) і 3-(бромметил)-5-метил-1,2-оксазол (46,9 мг, 266 мкмоль, CAS 130628-75-0). Реакційну суміш після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 58,0 мг (чистота 93 %, 73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,58), 0,008 (0,51), 1,527 (0,40), 1,532 (0,40), 1,540 (0,42), 1,798 (0,45), 1,806 (0,50), 1,820 (0,43), 2,055 (0,46), 2,072 (3,66), 2,084 (0,69), 2,092 (0,58), 2,100 (0,46), 2,108 (0,53), 2,113 (0,51), 2,120 (0,49), 2,129 (0,51), 2,136 (0,47), 2,206 (1,02), 2,376 (10,50), 2,518 (0,88), 2,560 (0,90), 2,575 (0,76), 2,587 (0,75), 2,601 (0,66), 2,624 (0,60), 2,636 (1,04), 2,648 (0,59), 2,678 (0,48), 3,687 (1,59), 3,703 (16,00), 4,591 (0,92), 4,600 (1,03), 4,607 (1,24), 4,616 (0,92), 4,854 (7,94), 4,981 (0,43), 6,065 (2,10).

Проміжний продукт 61

Трет-бутил-(5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

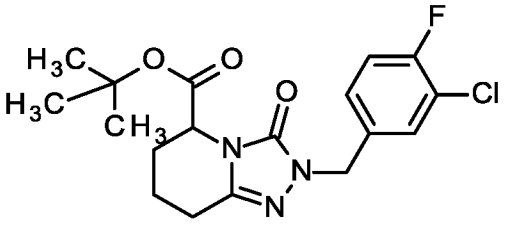


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (429 мг, 1,32 ммоль) і 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (273 мг, 1,32 ммоль, CAS 85118-01-0). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і протягом однієї години при температурі 90 °С. Після цього реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 455 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,51), 1,393 (16,00), 1,404 (3,82), 1,908 (1,06), 1,988 (0,61), 2,064 (0,60), 2,074 (0,56), 2,523 (0,73), 4,433 (0,44), 4,443 (0,41), 4,448 (0,56), 4,699 (0,90), 4,847 (1,99), 7,400 (0,49), 7,428 (0,45).

Проміжний продукт 62

Трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

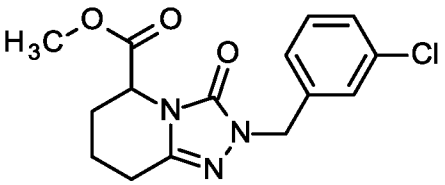


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (311 мг, 1,30 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (445 мг, 1,36 ммоль) і 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (305 мг, 1,36 ммоль, CAS 192702-01-5). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і протягом однієї години при температурі 90 °C. Після цього реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 491 мг (чистота 90 %, 89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 63

Метил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (рацемат)



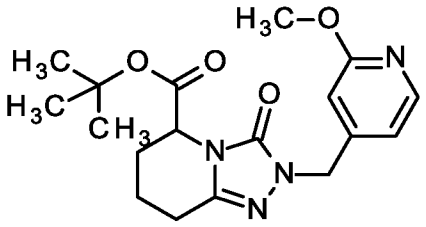
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (50,0 мг, 254 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,6 мл). Після цього додавали карбонат цезію (124 мг, 380 мкмоль) і 1-(бромметил)-3-хлорбензол (54,7 мг, 266 мкмоль, CAS 766-80-3). Реакційну суміш після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатомом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 66,0 мг (81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,42), 0,008 (1,25), 1,526 (0,41), 1,532 (0,41), 1,802 (0,49), 1,811 (0,51), 1,825 (0,45), 1,836 (0,42), 2,065 (0,46), 2,075 (0,77), 2,088 (0,74), 2,095 (0,70), 2,102 (0,56), 2,110 (0,46), 2,118 (0,54), 2,130 (0,51), 2,139 (0,53), 2,146 (0,50), 2,523 (1,49), 2,564 (1,03), 2,579 (0,83), 2,591 (0,83), 2,605 (0,68), 2,631 (0,63), 2,642 (1,16), 2,654 (0,67), 2,673 (0,53), 2,684 (0,51), 3,708 (16,00), 4,615 (1,04), 4,625 (1,16), 4,631 (1,33), 4,640 (1,01), 4,863 (5,05), 7,190 (1,12), 7,208 (1,43), 7,282 (1,86), 7,343 (0,46), 7,359 (1,33), 7,364 (2,10), 7,369 (2,85), 7,387 (1,85), 7,407 (0,62).

Проміжний продукт 64

Трет-бутил-(5RS)-2-[(2-метоксипіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

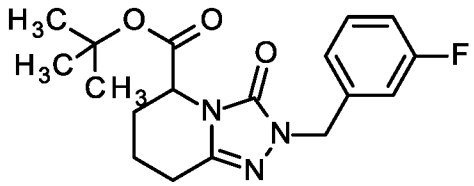


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (357 мг, 1,49 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (510 мг, 1,57 ммоль) і 4-(бромметил)-2-метоксипіридин (381 мг, чистота 83 %, 1,57 ммоль, CAS 120277-15-8). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 144 мг (27 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 65

Трет-бутил-(5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



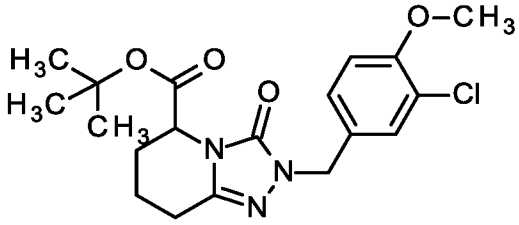
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (429 мг, 1,32 ммоль) і 1-(бромметил)-3-фторбензол (249 мг, 1,32 ммоль, CAS 456-41-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 297 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,11), 0,008 (0,97), 1,397 (16,00), 2,067 (0,49), 2,077 (0,52), 2,518 (1,08), 2,523 (0,83), 4,451 (0,57), 4,865 (1,75), 4,872 (1,37), 7,078 (0,48), 7,097 (0,65), 7,380 (0,40), 7,396 (0,42).

Проміжний продукт 66

Трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

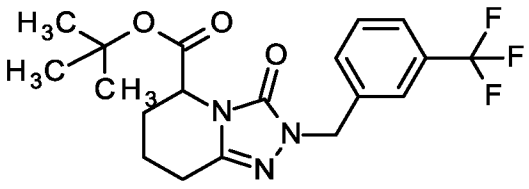


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 4-(бромметил)-2-хлор-1-метоксибензол (314 мг, чистота 99 %, 1,32 ммоль, CAS 320407-92-9). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 365 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M]^+$

Проміжний продукт 67

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



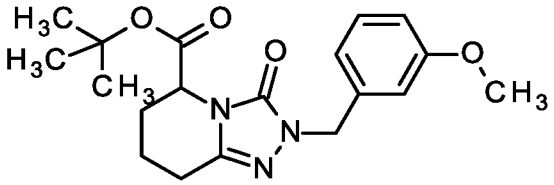
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали

карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (315 мг, 1,32 ммоль, CAS 402-23-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок суспендували у діетилетері, тверду речовину відфільтровували і висушували у вакуумі. Одержали 388 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 68

Трет-бутил-(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

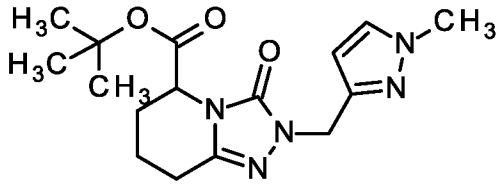


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) і 1-(бромметил)-3-метоксибензол (265 мг, 1,32 ммоль, CAS 874-98-6). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 340 мг (чистота 94 %, 71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 69

Трет-бутил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

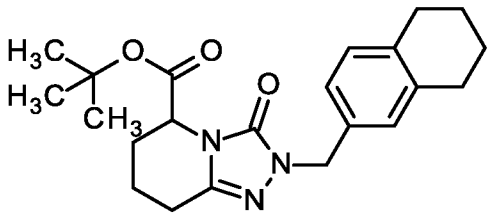


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (145 мг, 606 мкмоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (207 мг, 636 мкмоль) і 3-(бромметил)-1-метил-1H-піразол (106 мг, 606 мкмоль, CAS 102846-13-9). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім протягом 3 годин при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 150 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 278 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 70

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

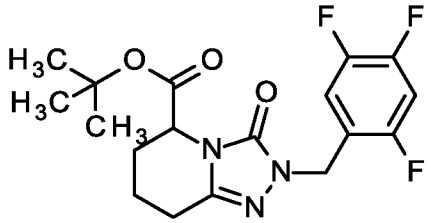


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (400 мг, 1,67 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (572 мг, 1,76 ммоль) і 6-(хлорметил)-1,2,3,4-тетрагідронафталін (317 мг, 1,76 ммоль, CAS 17450-63-4). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 280 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M\text{-}tBu+H]^+$

Проміжний продукт 71

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

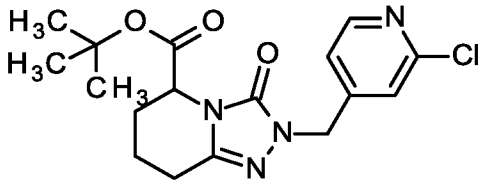


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (400 мг, 1,67 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (572 мг, 1,76 ммоль) і 1-(хлорметил)-2,4,5-трифторбензол (317 мг, 1,76 ммоль, CAS 243139-71-1). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 390 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M\text{-}tBu+H]^+$

Проміжний продукт 72

Трет-бутил-(5RS)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (370 мг, 1,54 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (528 мг, 1,62 ммоль) і 4-(бромметил)-2-хлорпіридин (360 мг, чистота 93 %, 1,62 ммоль, CAS 83004-15-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 490 мг (83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

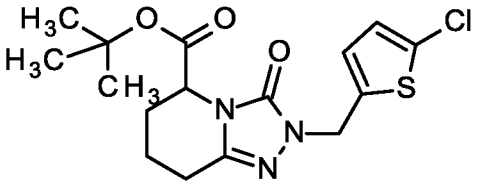
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,57), 0,008 (1,54), 1,405 (16,00), 2,084 (0,54),

2,094 (0,44), 2,523 (0,99), 2,568 (0,41), 2,669 (0,51), 4,476 (0,54), 4,944 (1,40), 4,949 (1,35), 7,240 (0,51), 7,250 (0,53), 7,328 (0,82), 8,377 (0,75), 8,389 (0,75).

Проміжний продукт 73

Трет-бутил-(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



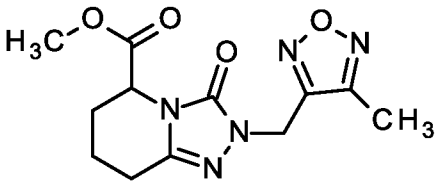
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (рацемат) (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (429 мг, 1,32 ммоль) і 2-хлор-5-(хлорметил)тіофен (220 мг, 1,32 ммоль, CAS 23784-96-5). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 414 мг (чистота 83 %, 74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,175 (0,45), 1,335 (0,71), 1,384 (16,00), 1,397 (0,99), 1,988 (0,79), 2,045 (0,50), 2,057 (0,51), 4,420 (0,56), 4,950 (2,59), 4,986 (2,46), 6,922 (0,61), 6,931 (0,84), 6,976 (1,11), 6,986 (0,79), 7,011 (0,48), 7,020 (0,65), 7,079 (0,51).

Проміжний продукт 74

Метил-(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

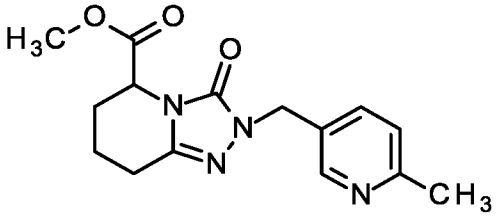


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (545 мг, 1,67 ммоль) і 3-(бромметил)-4-метил-1,2,5-оксадіазол (283 мг, 1,60 ммоль, CAS 90507-32-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 281 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 75

Метил-(5RS)-2-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,24 г, 3,80 ммоль) і 5-(хлорметил)-2-метилпіридингідрохлорид (298 мг, 1,67 ммоль, CAS 106651-81-4). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу

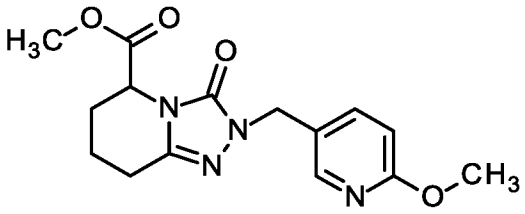
відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 236 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,57), 1,511 (0,41), 1,517 (0,41), 1,525 (0,42), 1,787 (0,49), 1,798 (0,53), 1,812 (0,45), 1,822 (0,42), 2,051 (0,47), 2,061 (0,80), 2,073 (3,59), 2,086 (0,68), 2,095 (0,50), 2,103 (0,56), 2,107 (0,49), 2,115 (0,52), 2,123 (0,54), 2,131 (0,51), 2,439 (12,07), 2,523 (0,56), 2,557 (0,88), 2,569 (0,86), 2,583 (0,68), 2,609 (0,63), 2,621 (1,16), 2,633 (0,65), 2,663 (0,57), 3,700 (16,00), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,610 (1,31), 4,619 (1,00), 4,835 (5,24), 7,216 (1,67), 7,236 (1,95), 7,506 (1,19), 7,512 (1,20), 7,526 (1,07), 7,532 (1,07), 8,337 (1,47), 8,342 (1,45).

Проміжний продукт 76

Метил-(5RS)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



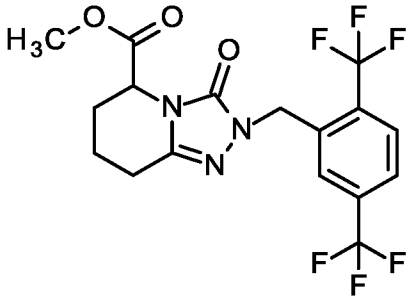
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,24 г, 3,80 ммоль) і 5-(хлорметил)-2-метоксипіридингідрохлорид (325 мг, 1,67 ммоль, CAS 120276-36-0). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 206 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 319 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,39), 0,008 (1,28), 1,795 (0,43), 2,073 (5,67), 2,091 (0,40), 2,099 (0,45), 2,111 (0,42), 2,120 (0,44), 2,127 (0,41), 2,523 (0,87), 2,568 (0,68), 2,582 (0,55), 2,608 (0,50), 2,620 (0,92), 2,631 (0,52), 2,662 (0,50), 3,698 (13,67), 3,828 (16,00), 3,851 (0,46), 4,585 (0,90), 4,594 (0,95), 4,600 (1,13), 4,610 (0,82), 4,794 (5,64), 6,793 (1,69), 6,815 (1,80), 7,560 (1,13), 7,566 (1,15), 7,582 (1,09), 7,588 (1,11), 8,066 (1,53), 8,071 (1,49).

Проміжний продукт 77

Метил-(5RS)-2-[2,5-біс(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,24 г, 3,80 ммоль) і 2-(бромметил)-1,4-біс(трифторметил)бензол (514 мг, 1,67 ммоль, CAS 302911-98-4). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом.

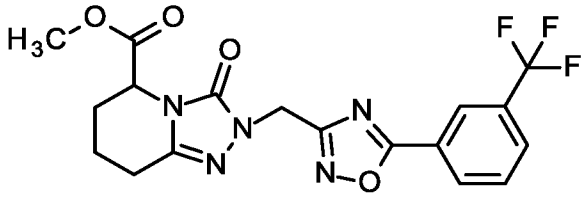
Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 649 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,00 хв.; МС (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,157 (0,56), 1,175 (1,14), 1,193 (0,59), 1,539 (0,40), 1,815 (0,51), 1,825 (0,49), 1,839 (0,42), 1,850 (0,43), 1,988 (2,13), 2,073 (0,47), 2,091 (0,47), 2,103 (0,89), 2,111 (1,07), 2,134 (0,56), 2,147 (0,48), 2,155 (0,51), 2,163 (0,47), 2,576 (0,89), 2,591 (0,71), 2,603 (0,74), 2,617 (0,61), 2,649 (0,57), 2,660 (1,10), 2,671 (0,76), 2,702 (0,47), 3,702 (16,00), 4,021 (0,51), 4,038 (0,50), 4,660 (1,05), 4,669 (1,11), 4,675 (1,37), 4,684 (1,00), 5,056 (0,60), 5,097 (1,96), 5,130 (2,04), 5,171 (0,61), 7,632 (2,12), 7,934 (0,89), 7,953 (1,38), 8,025 (1,90), 8,045 (1,28).

Проміжний продукт 78

Метил-(5RS)-3-оксо-2-({5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



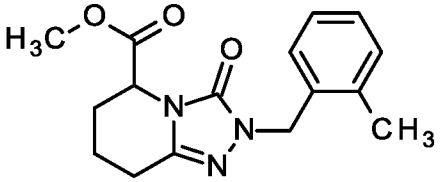
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,24 г, 3,80 ммоль) і 3-(хлорметил)-5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол (439 мг, 1,67 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 642 мг (чистота 90 %, 90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,48), 0,008 (0,43), 1,158 (0,79), 1,175 (1,64), 1,193 (0,83), 1,530 (0,40), 1,563 (0,43), 1,802 (0,50), 1,814 (0,55), 1,828 (0,47), 1,989 (3,08), 2,067 (0,47), 2,077 (0,73), 2,090 (0,67), 2,105 (0,47), 2,113 (0,50), 2,121 (0,46), 2,129 (0,54), 2,141 (0,53), 2,149 (0,56), 2,157 (0,53), 2,577 (0,87), 2,592 (0,78), 2,603 (0,82), 2,617 (0,63), 2,640 (0,62), 2,652 (1,20), 2,665 (0,72), 2,695 (0,51), 3,311 (16,00), 3,701 (0,48), 4,021 (0,74), 4,039 (0,71), 4,632 (1,16), 4,641 (1,31), 4,647 (1,53), 4,657 (1,11), 5,001 (2,12), 5,074 (0,77), 5,115 (4,74), 5,128 (4,74), 5,168 (0,79), 7,878 (0,89), 7,897 (2,02), 7,917 (1,26), 8,101 (1,45), 8,120 (1,38), 8,334 (2,40), 8,391 (1,51), 8,410 (1,42).

Проміжний продукт 79

Метил-(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (рацемат)

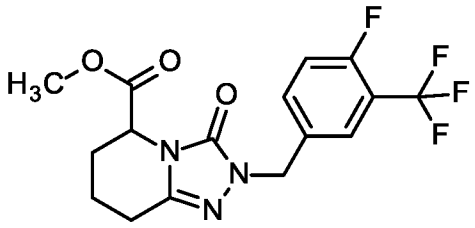


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 1-(бромметил)-2-метилбензол (197 мг, 1,06 ммоль, CAS 89-92-9). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 196 мг (чистота 93 %, 60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 80

Метил-(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

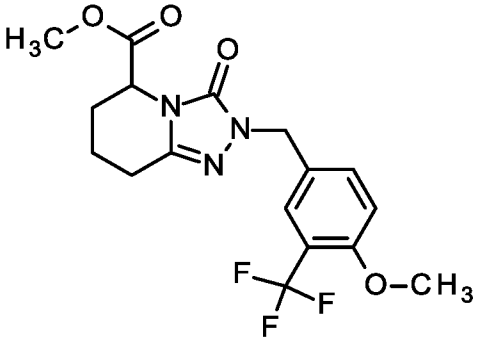


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,24 г, 3,80 ммоль) і 4-(бромметил)-1-фтор-2-(трифторметил)бензол (430 мг, 1,67 ммоль, CAS 184970-26-1). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 569 мг (чистота 90 %, 90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 81

Метил-(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



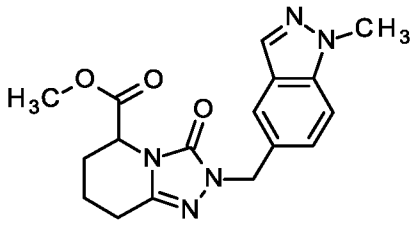
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (347 мг, 1,06 ммоль) і 4-(бромметил)-1-метокси-2-(трифторметил)бензол (300 мг, 1,11 ммоль, CAS 261951-89-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 316 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,97), 0,008 (0,99), 1,492 (0,42), 1,513 (0,43), 1,519 (0,45), 1,526 (0,45), 1,789 (0,53), 1,798 (0,55), 1,813 (0,47), 1,823 (0,45), 2,052 (0,49), 2,062 (0,82), 2,073 (0,90), 2,096 (0,50), 2,104 (0,57), 2,116 (0,52), 2,125 (0,55), 2,132 (0,51), 2,560 (0,84), 2,572 (0,84), 2,587 (0,67), 2,613 (0,64), 2,625 (1,19), 2,637 (0,68), 2,668 (0,66), 3,696 (15,68), 3,873 (16,00), 4,600 (1,06), 4,609 (1,20), 4,615 (1,38), 4,625 (1,04), 4,844 (4,92), 7,239 (1,72), 7,260 (2,01), 7,489 (1,35), 7,510 (1,41), 7,520 (2,68).

Проміжний продукт 82

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-індазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



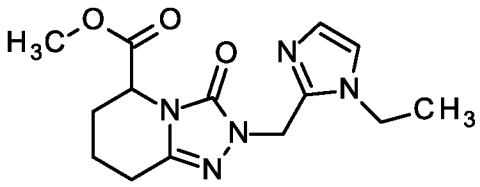
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (347 мг, 1,06 ммоль) і 5-(бромметил)-1-метил-1H-індазол (251 мг, 1,11 ммоль, CAS 1092961-01-7). Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 87,0 мг (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,77), 0,008 (1,59), 1,447 (0,66), 1,456 (0,44), 1,783 (0,44), 1,794 (0,48), 1,808 (0,41), 2,049 (0,42), 2,060 (0,69), 2,073 (0,71), 2,080 (0,63), 2,087 (0,51), 2,095 (0,41), 2,103 (0,49), 2,115 (0,45), 2,123 (0,48), 2,131 (0,44), 2,563 (0,85), 2,578 (0,63), 2,602 (0,59), 2,613 (1,08), 2,626 (0,61), 2,656 (0,49), 2,669 (0,50), 3,706 (14,99), 4,024 (16,00), 4,597 (0,97), 4,607 (1,09), 4,613 (1,27), 4,623 (0,94), 4,922 (6,84), 7,285 (1,33), 7,307 (1,37), 7,310 (1,55), 7,593 (1,89), 7,614 (3,97), 8,019 (3,08).

Проміжний продукт 83

Метил-(5RS)-2-[(1-етил-1H-імідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

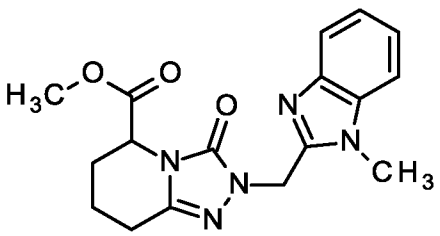


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 2-(хлорметил)-1-етил-1H-імідазол (154 мг, 1,06 ммоль, CAS 780722-30-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,0 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 84

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



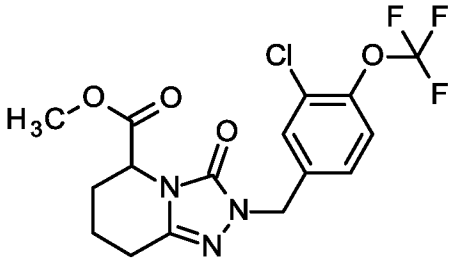
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали

карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 2-(бромметил)-1-метил-1H-бензімідазол (240 мг, 1,06 ммоль, CAS 136099-52-0). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 137 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 85

Метил-(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



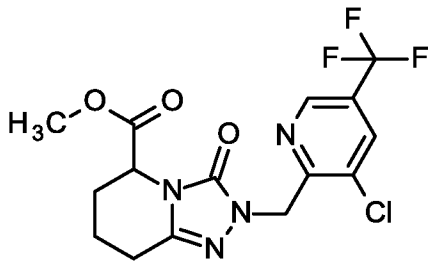
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (347 мг, 1,06 ммоль) і 4-(бромметил)-2-хлорфеніл-трифторметиловий етер (323 мг, 1,11 ммоль, CAS 261763-18-2). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 302 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,94), 0,008 (0,87), 1,805 (0,43), 1,815 (0,45), 2,070 (0,41), 2,079 (0,69), 2,094 (0,77), 2,104 (0,63), 2,112 (0,43), 2,120 (0,49), 2,124 (0,42), 2,132 (0,44), 2,140 (0,47), 2,148 (0,44), 2,524 (0,61), 2,569 (0,83), 2,583 (0,70), 2,595 (0,73), 2,609 (0,58), 2,636 (0,54), 2,647 (1,01), 2,660 (0,61), 2,690 (0,45), 3,708 (16,00), 4,619 (0,97), 4,629 (1,06), 4,635 (1,29), 4,644 (0,95), 4,911 (5,85), 7,317 (1,07), 7,322 (1,12), 7,338 (1,27), 7,344 (1,31), 7,533 (2,04), 7,539 (1,93), 7,564 (1,23), 7,567 (1,21), 7,585 (1,04), 7,588 (1,02).

Проміжний продукт 86

Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



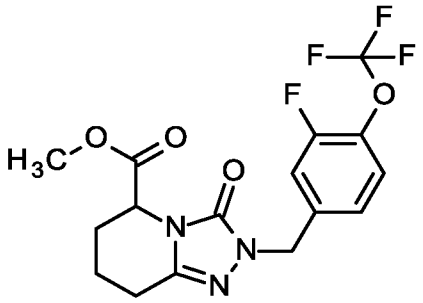
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл,). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)піридин (245 мг, 1,06 ммоль, CAS 175277-52-8). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка

Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 293 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 87

Метил-(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

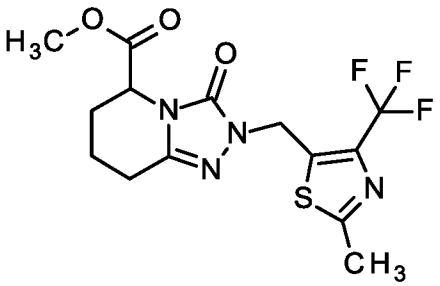


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 4-(бромметил)-2-фторфеніл-трифторметиловий етер (291 мг, 1,06 ммоль, CAS 886499-04-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 263 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,22 хв.; МС (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 88

Метил-(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (347 мг, 1,06 ммоль) і 5-(бромметил)-2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол (290 мг, 1,11 ммоль, CAS 1000339-73-0). Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 384 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

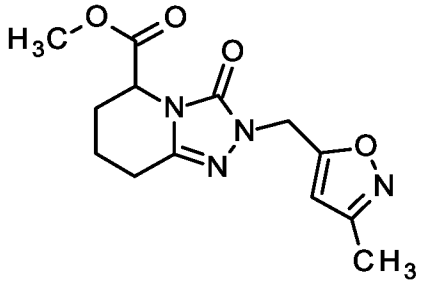
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,01), 0,008 (1,10), 1,157 (1,51), 1,175 (3,06), 1,193 (1,55), 1,793 (0,43), 1,804 (0,48), 1,818 (0,41), 1,988 (5,82), 2,051 (0,42), 2,062 (0,77), 2,073 (0,86), 2,086 (0,67), 2,094 (0,45), 2,102 (0,51), 2,114 (0,46), 2,122 (0,50), 2,130 (0,46), 2,524 (0,72), 2,568 (0,84), 2,583 (0,72), 2,594 (0,74), 2,608 (0,61), 2,639 (1,12), 2,651 (15,16), 2,668 (1,55), 2,679 (0,51), 2,687 (0,68), 3,697 (16,00), 4,003 (0,46), 4,021 (1,39), 4,038 (1,38), 4,056 (0,46), 4,594 (1,02), 4,603 (1,12), 4,609 (1,32), 4,619 (0,98), 5,171 (4,60).

Проміжний продукт 89

Метил-(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-

триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



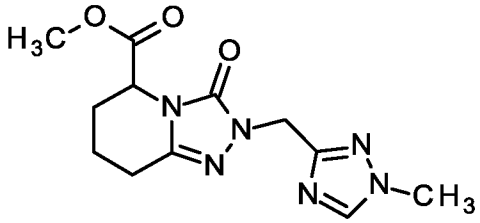
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (347 мг, 1,06 ммоль) і 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазол (196 мг, 1,11 ммоль, CAS 36958-61-9). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 259 мг (чистота 86 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,44), 1,174 (0,64), 1,510 (0,40), 1,531 (0,43), 1,536 (0,43), 1,544 (0,42), 1,798 (0,49), 1,809 (0,54), 1,824 (0,47), 1,988 (1,18), 2,042 (0,41), 2,055 (0,52), 2,065 (0,75), 2,071 (0,80), 2,078 (0,73), 2,087 (0,86), 2,096 (0,58), 2,104 (0,53), 2,112 (0,61), 2,117 (0,52), 2,124 (0,64), 2,133 (0,58), 2,141 (0,55), 2,205 (15,12), 2,218 (2,90), 2,518 (0,41), 2,524 (0,52), 2,567 (0,86), 2,581 (0,78), 2,593 (0,80), 2,607 (0,67), 2,629 (0,63), 2,641 (1,15), 2,653 (0,66), 2,683 (0,47), 3,687 (1,47), 3,691 (0,75), 3,703 (16,00), 4,596 (1,03), 4,606 (1,14), 4,612 (1,28), 4,622 (0,98), 4,773 (1,74), 4,981 (6,40), 6,237 (3,04), 6,458 (0,50).

Проміжний продукт 90

Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

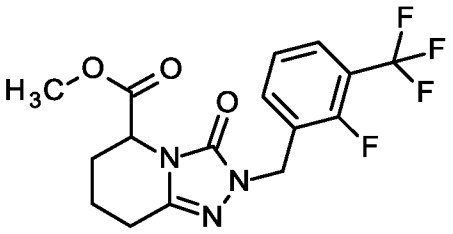


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (11 мл). Після цього додавали карбонат цезію (793 мг, 2,43 ммоль) і 3-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазолгідрохлорид (187 мг, 1,11 ммоль, CAS 135206-76-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 178 мг (чистота 74 %, 44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 91

Метил-(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

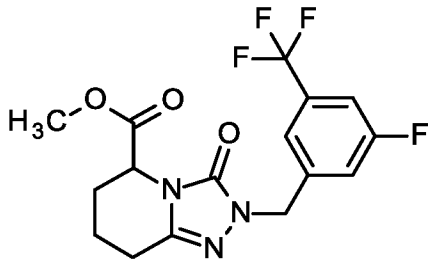


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 1-(бромметил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензол (274 мг, 1,06 ммоль, CAS 184970-25-0). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 184 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 92

Метил-(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

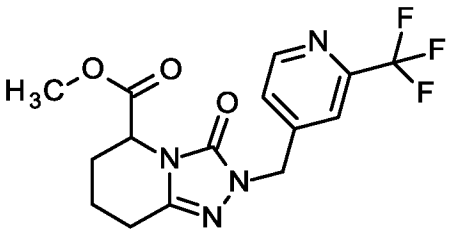


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 1-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)бензол (274 мг, 1,06 ммоль, CAS 239087-09-3). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 154 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 93

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після пере-мішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 4-(хлор-метил)-2-(трифторметил)піридингідрохлорид (247 мг, 1,06 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу

відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 279 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

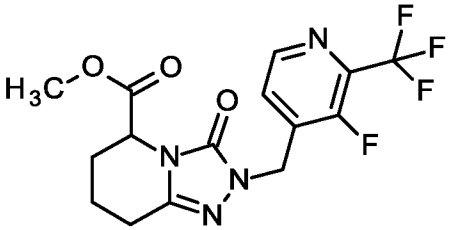
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 94

Метил-(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і гідрохлорид 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридину (266 мг, 1,06 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі повторно змішували з карбонатом цезію (199 мг, 0,61 ммоль) та перемішували протягом 2 годин при температурі 60 °C. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 181 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

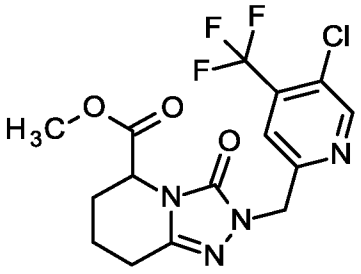
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 95

Метил-(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (164 мг, 829 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (594 мг, 1,82 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)-піридин гідрохлорид (274 мг, чистота 85 %, 871 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, протягом 5 годин при 85 °C і потім протягом ночі знову при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію,

фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 269 мг (чистота 93 %, 77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

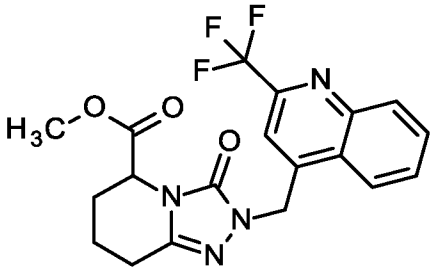
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,42), 0,008 (0,46), 1,157 (1,75), 1,175 (3,60), 1,193 (1,82), 1,352 (0,61), 1,534 (0,40), 1,540 (0,41), 1,807 (0,47), 1,816 (0,49), 1,830 (0,41), 1,989 (6,73), 2,074 (0,58), 2,086 (0,74), 2,098 (0,77), 2,119 (0,46), 2,126 (0,53), 2,131 (0,46), 2,139 (0,47), 2,148 (0,52), 2,155 (0,46), 2,520 (0,80), 2,563 (0,87), 2,578 (0,72), 2,590 (0,72), 2,604 (0,62), 2,630 (0,57), 2,642 (1,01), 2,654 (0,60), 2,671 (0,40), 2,684 (0,45), 3,688 (1,91), 3,704 (16,00), 3,936 (0,71), 4,003 (0,54), 4,021 (1,59), 4,039 (1,58), 4,057 (0,52), 4,628 (1,01), 4,637 (1,55), 4,643 (1,37), 4,652 (1,42), 5,074 (7,18), 7,727 (3,53), 7,832 (0,45), 8,858 (0,45), 8,910 (3,33).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 96

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (166 мг, 839 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,1 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (301 мг, 923 мкмоль) і гідрохлорид 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)хіноліну (336 мг, чистота 74 %, 881 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 111 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

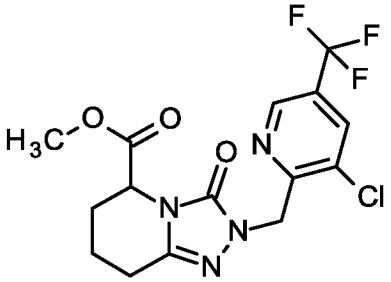
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 97

Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)піридин (245 мг, 1,06 ммоль, CAS 175277-52-8). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом.

Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 216 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

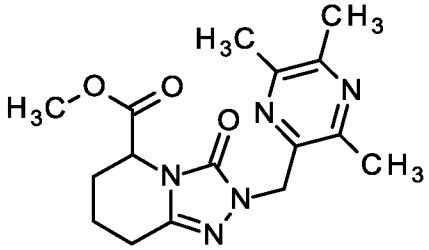
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 98

Метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)

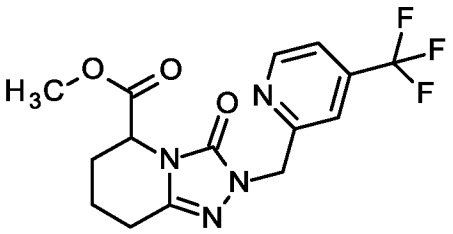


Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (250 мг, 1,27 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після пере-мішування протягом 5 хвилин додавали карбонат цезію (454 мг, 1,39 ммоль) і 2-(бром-метил)-3,5,6-триметилпіразин (286 мг, 1,33 ммоль, CAS 79074-45-6). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 261 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 99

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (744 мг, 2,28 ммоль) і гідрохлорид 2-(хлорметил)-4-(трифтор-метил)піридину (371 мг, 1,60 ммоль, CAS 215867-87-1). Реакційну суміш після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 282 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,50), 1,811 (0,48), 1,821 (0,49), 1,835 (0,42), 2,073 (0,44), 2,079 (0,46), 2,090 (0,74), 2,103 (0,69), 2,110 (0,66), 2,118 (0,53), 2,126 (0,46), 2,133

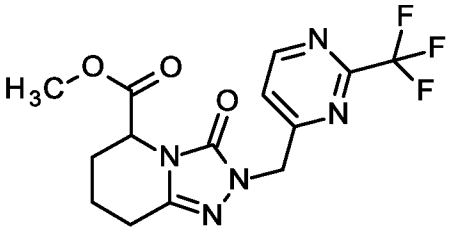
(0,53), 2,138 (0,46), 2,146 (0,48), 2,154 (0,50), 2,162 (0,46), 2,519 (0,45), 2,570 (0,85), 2,585 (0,73), 2,597 (0,75), 2,611 (0,61), 2,636 (0,59), 2,647 (1,03), 2,660 (0,59), 2,690 (0,44), 3,706 (16,00), 4,636 (1,03), 4,646 (1,11), 4,652 (1,26), 4,661 (0,93), 5,075 (7,03), 7,551 (2,03), 7,713 (1,09), 7,724 (1,09), 8,822 (1,50), 8,834 (1,43).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 100

Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (108 мг, 548 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (268 мг, 822 мкмоль) і гідрохлорид 4-(хлорметил)-2-(трифтор-метил)піримідину (134 мг, 575 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі і протягом наступних 2 годин зі зворотним холодильником змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,3 мг (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

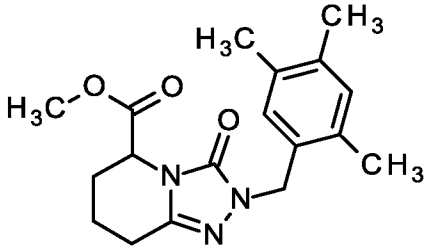
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 101

Метил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 2) (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 1-(бромметил)-2,4,5-триметилбензол (227 мг, 1,06 ммоль, CAS 35509-98-9). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 198 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

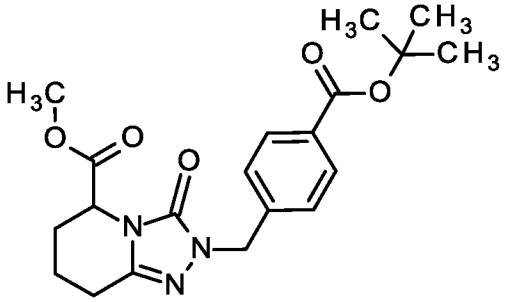
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

Метил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

Проміжний продукт 102

Метил-(5RS)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



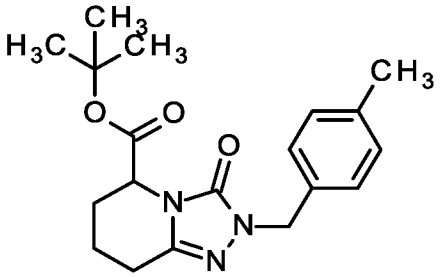
До метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лату (рацемат) (300 мг, 1,52 ммоль) і карбонату цезію (744 мг, 2,28 ммоль) у 15 мл ацетонітрилу додавали трет-бутил-4-(бромметил)бензоат (433 мг, 1,60 ммоль), потім перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували із етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 676 мг (чистота 88 %, 101 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосо-вували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,08), 0,008 (1,04), 1,175 (0,71), 1,537 (16,00), 1,988 (1,29), 3,286 (1,03), 3,709 (5,39), 4,915 (1,64), 7,323 (0,99), 7,344 (1,09), 7,857 (1,29), 7,878 (1,18).

Проміжний продукт 103

Трет-бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



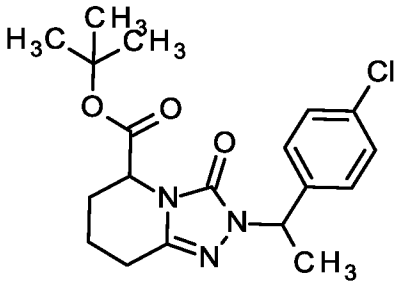
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-кар-боксилату (рацемат) (5,00 г, 20,9 ммоль) і карбонату цезію (10,2 г, 31,3 ммоль) у 180 мл ацетонітрилу додавали 1-(бромметил)-4-метилбензол (4,06 г, 21,9 ммоль), потім пере-мішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат концентрували у ротаційному випарному апараті, залишок змішували з етилацетатом/водою та екстрагували. При цьому для кращого розділення фаз додавали насичений водний розчин хлориду натрію і невелику кількість метанолу. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 7,14 г (чистота 94 %, 94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,396 (16,00), 1,402 (2,28), 2,270 (4,79), 4,771 (2,95), 7,129 (7,75).

Проміжний продукт 104

Трет-бутил-(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



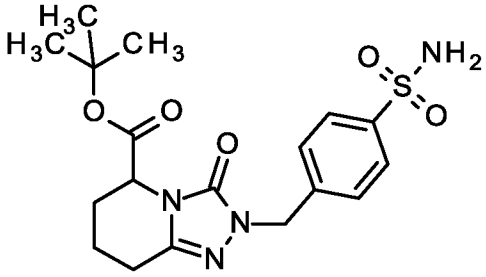
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2,09 ммоль) і карбонату цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) у 30 мл ацетонітрилу додавали 1-[(1RS)-1-бромметил]-4-хлорбензол (рацемат) (550 мг, 2,51 ммоль), потім перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат концентрували у ротаційному випарному апараті, залишок змішували з етилацетатом/водою та екстрагували. При цьому для кращого розділення фаз додавали насичений водний розчин хлориду натрію і невелику кількість метанолу. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 755 мг (чистота 87 %, 83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, в формі суміші діастереомерів, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 8): R_t = 3,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$; R_t = 3,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,98), 0,008 (1,51), 1,157 (0,78), 1,175 (1,54), 1,192 (0,85), 1,329 (15,89), 1,342 (1,34), 1,405 (16,00), 1,416 (1,42), 1,438 (1,47), 1,597 (2,79), 1,603 (2,55), 1,614 (2,71), 1,620 (2,46), 1,988 (2,92), 2,063 (1,04), 2,661 (0,78), 3,287 (1,01), 4,020 (0,72), 4,038 (0,70), 4,403 (0,81), 4,418 (0,94), 7,323 (1,58), 7,344 (3,21), 7,378 (2,24), 7,385 (2,41), 7,399 (1,19), 7,406 (1,69).

Проміжний продукт 105

Трет-бутил-(5R, S)-3-оксо-2-(4-сульфамоїлбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



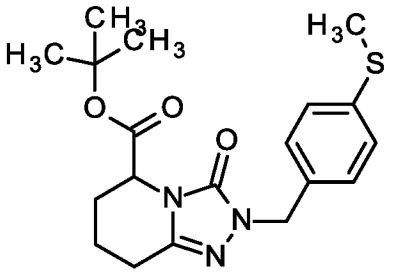
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2,09 ммоль) у 10 мл ацетонітрилу додавали карбонат цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) і 4-(бромметил)бензолсульфонамід (627 мг, 2,51 ммоль), потім двічі перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш змішували з водою і двічі екстрагували суміш дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: з оберненою фазою (RP), колонка Chromatorex C18, 250 x 40 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 10 % B, 5 хв. 10 % B, 27 хв. 98 % B, 35 хв. 98 % B, 35,01 хв. 10 % B, 38 хв. 10 % B. Тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм). Одержали 755 мг (чистота 87 %, 83 % від теор. значення). Шляхом концентрування фракцій продукту одержали 37 мг (4,3 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,35 хв.; MS (ESIneg): m/z = 407 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,404 (16,00), 2,072 (1,17), 4,451 (0,63), 4,920 (2,40), 7,331 (2,07), 7,401 (1,29), 7,422 (1,42), 7,772 (1,69), 7,793 (1,46).

Проміжний продукт 106

Трет-бутил-(5RS)-2-[4-(метилсульфаніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



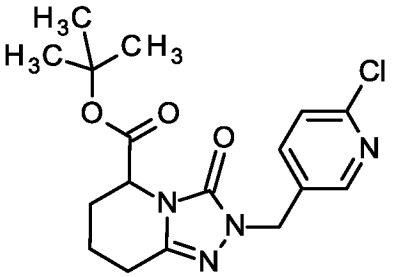
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (500 мг, 2,09 ммоль) і карбонату цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) у 18 мл ацетонітрилу додавали 1-(бромметил)-4-(метилсульфаніл)бензол (476 мг, 2,19 ммоль), потім перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 776 мг (чистота 92 %, 91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,395 (16,00), 1,403 (1,34), 1,988 (0,68), 2,452 (7,33), 4,783 (2,62), 7,181 (0,76), 7,198 (1,88), 7,221 (2,16), 7,238 (0,85).

Проміжний продукт 107

Трет-бутил-(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



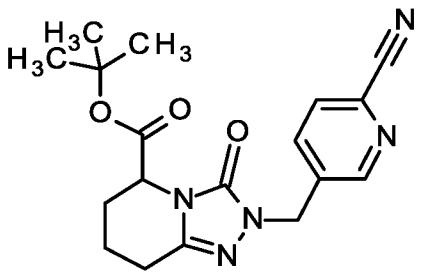
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (1,00 г, 4,18 ммоль) і карбонату цезію (2,04 г, 6,27 ммоль) у 25 мл ацетонітрилу додавали 2-хлор-5-(хлорметил)піридин (711 мг, 4,39 ммоль), потім пере-мішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш викладали у воду та двічі екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом магнію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 1,48 г (чистота 89 %, 87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,369 (0,99), 1,387 (16,00), 1,405 (3,22), 1,988 (0,89), 2,060 (0,76), 2,496 (4,74), 2,501 (6,51), 2,505 (5,26), 4,443 (0,68), 4,910 (2,74), 7,510 (0,80), 7,530 (0,98), 8,313 (0,82), 8,319 (0,82).

Проміжний продукт 108

Трет-бутил-(5RS)-2-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) і карбонату цезію (409 мг, 1,25 ммоль) у 8,0 мл

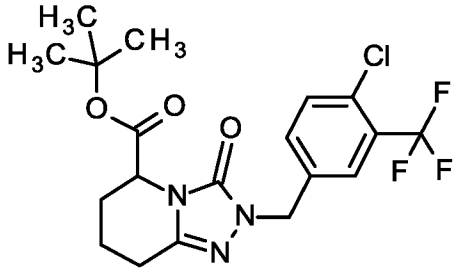
ацетонітрилу додавали 5-(бромметил)піридин-2-карбонітрил (173 мг, 878 мкмоль), потім перемішували реакційну суміш спочатку протягом 2 годин, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього ще раз додавали 5-(бромметил)піридин-2-карбонітрил (32,9 мг, 167 мкмоль) (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки після перемішування протягом наступних 2 годин при кімнатній температурі відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 303 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,79), 0,008 (1,80), 1,175 (0,81), 1,394 (16,00), 1,406 (1,87), 1,988 (1,44), 3,287 (1,33), 4,459 (0,60), 5,033 (2,16), 8,034 (0,73), 8,037 (0,79).

Проміжний продукт 109

Трет-бутил-(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



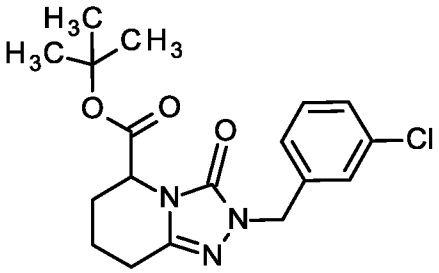
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) і карбонату цезію (409 мг, 1,25 ммоль) у 8,0 мл ацетонітрилу додавали 4-(бромметил)-1-хлор-2-(трифторметил)бензол (274 мг, 1,00 ммоль), потім перемішували реакційну суміш спочатку протягом 4 годин, потім протягом ночі при кімнатній температурі (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 323 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,377 (16,00), 4,946 (1,13), 4,962 (1,09).

Проміжний продукт 110

Трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



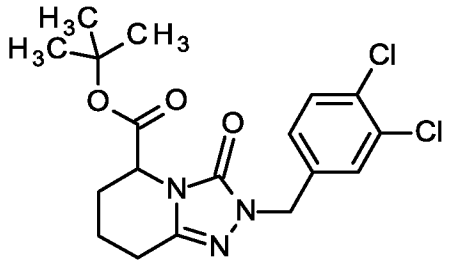
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) і карбонату цезію (409 мг, 1,25 ммоль) у 8,0 мл ацетонітрилу додавали 1-(бромметил)-3-хлорбензол (130 мкл, 1,0 ммоль), потім реакційну суміш перемішували спочатку протягом 4 годин, потім протягом ночі при кімнатній температурі (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 284 мг (чистота 84 %, 78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,395 (16,00), 1,406 (0,97), 1,988 (0,71), 4,856 (1,40), 4,862 (1,37), 7,360 (1,24), 7,379 (0,68).

Проміжний продукт 111

Трет-бутил-(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



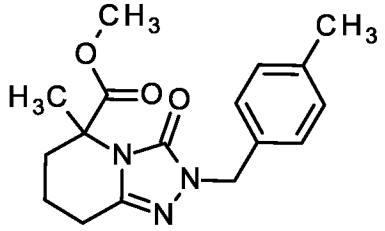
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (200 мг, 836 мкмоль) і карбонату цезію (409 мг, 1,25 ммоль) у 8,0 мл ацетонітрилу додавали 4-(бромметил)-1,2-дихлорбензол (241 мг, 1,00 ммоль), потім перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, фільтрат змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 330 мг (чистота 78 %, 77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,392 (16,00), 4,867 (1,86), 7,503 (0,82), 7,508 (0,81), 7,610 (1,04), 7,631 (0,95).

Проміжний продукт 112

Метил -(5RS)-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)

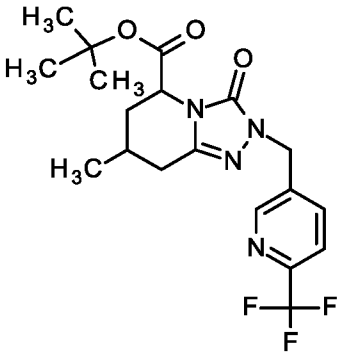


Метил-(5RS)-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-кар-боксилат (рацемат) (40,0 мг, 189 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (67,9 мг, 208 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (36,8 мг, 199 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,0 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 113

Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



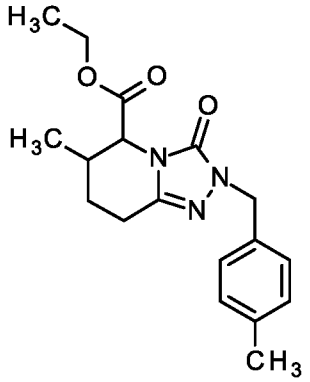
Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (238 мг, 940 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (612 мг, 1,88 ммоль) і 5-(бром-метил)-2-(трифторметил)піридин (237 мг, 987 мкмоль). Реакційну суміш після пере-мішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 383 мг (чистота 92 %, 91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M-tBu+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,52), 0,008 (1,72), 1,012 (2,06), 1,028 (2,14), 1,371 (0,43), 1,406 (16,00), 2,217 (0,48), 2,230 (0,62), 2,258 (0,49), 4,295 (0,45), 4,305 (0,44), 4,835 (0,45), 5,019 (2,25), 7,922 (1,31), 7,936 (0,83), 8,668 (0,83).

Проміжний продукт 114

Етил-(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

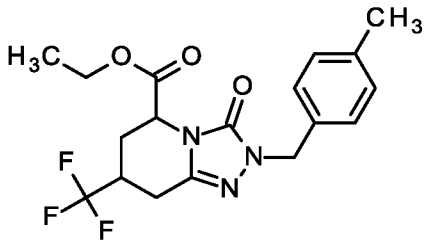


Етил-(5RS,6RS)-6-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 355 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (174 мг, 533 мкмоль) і 1-(бром-метил)-4-метилбензол (69,0 мг, 373 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 108 мг (71 % чистота, 65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 330 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 115

Етил-(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

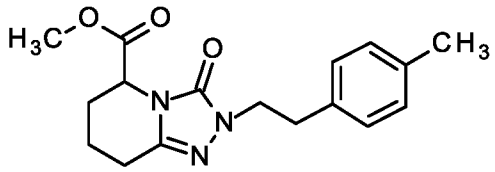


Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 287 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,5 мл). Після цього додавали карбонат цезію (140 мг, 430 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-метилбензол (55,7 мг, 301 мкмоль). Реакційну суміш після перемішу-вання протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 102 мг (чистота 81 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 116

Метил-(5RS)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



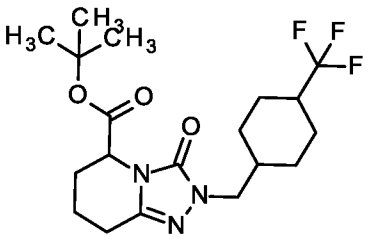
Метил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (180 мг, 913 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (312 мг, 959 мкмоль) і 1-(2-бромметил)-4-метилбензол (200 мг, 1,00 ммоль, CAS 6529-51-7). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 88,0 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,356 (0,66), 2,257 (8,94), 2,567 (0,54), 2,579 (0,46), 2,588 (0,48), 2,649 (0,66), 2,870 (0,95), 2,885 (1,81), 2,900 (1,02), 3,680 (12,74), 3,783 (0,71), 3,788 (0,75), 3,798 (1,46), 3,804 (1,47), 3,813 (0,68), 3,819 (0,66), 4,525 (0,70), 4,533 (0,78), 4,538 (0,88), 4,546 (0,69), 7,085 (16,00).

Проміжний продукт 117

Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (250 мг, 1,04 ммоль) і карбонату цезію (511 мг, 1,57 ммоль) у 15 мл ацетонітрилу додавали 1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (307 мг, 1,25 ммоль), після чого перемішували реакційну суміш протягом ночі, потім протягом наступних 24 годин при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще двічі додавали 1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (кожного разу по 128 мг, 522 мкмоль) і

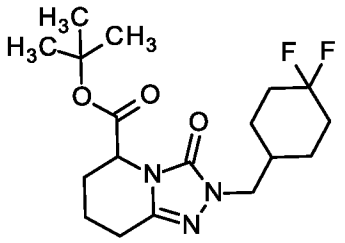
карбонат цезію (кожного разу по 272 мг, 836 мкмоль) і в кожному випадку перемішували протягом наступних 24 годин (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки вихідну суміш концентрували, залишок змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Одержали 466 мг (чистота 81 %, 90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,25), 1,395 (16,00), 1,406 (2,62), 1,420 (1,08), 1,499 (1,33), 1,508 (0,84), 1,522 (0,93), 1,546 (0,75), 1,595 (0,83), 1,606 (1,20), 1,625 (1,14), 1,643 (1,63), 3,287 (0,76), 3,563 (2,36), 3,581 (2,34).

Проміжний продукт 118

Трет-бутил-(5RS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат)



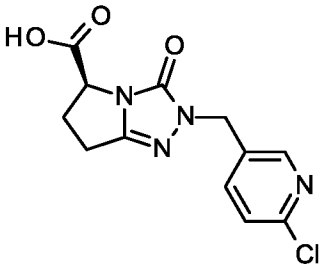
До трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (67,4 мг, 282 мкмоль) і карбонату цезію (138 мг, 422 мкмоль) у 4,0 мл ацетонітрилу додавали 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексан (72,0 мг, 338 мкмоль), потім реакційну суміш перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки відфільтровували наявний осад, концентрували фільтрат, залишок змішували з етилацетатом/водою і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і висушували. Залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B)/вода + 0,1 % трифтороцтова кислота (ТФК) (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Після об'єднання фракцій, що містили продукт, і видалення розчинника у вакуумі одержали 41,0 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,396 (16,00), 2,072 (2,01), 3,528 (1,35), 3,545 (1,33), 4,399 (0,62).

Проміжний продукт 119

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер)

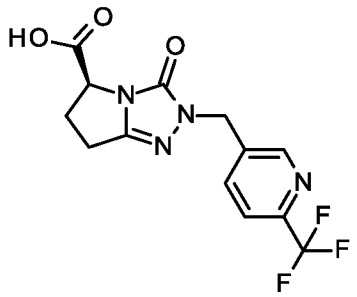


Метил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (430 мг, 1,39 ммоль) закладали у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (167 мг, 6,96 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 185 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 120

(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піпол[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер)

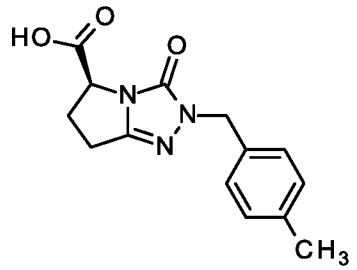


Метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (441 мг, 1,29 ммоль) розчиняли у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (154 мг, 6,44 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 376 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 121

(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер)



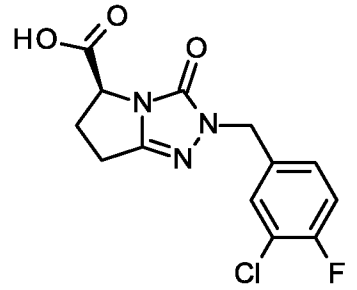
Метил-(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбоксилат (енантіомер) (280 мг, 975 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл) і додавали гідроксид літію (117 мг, 4,87 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі, а потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 251 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,73), 1,157 (0,99), 1,174 (2,01), 1,192 (1,01), 1,988 (3,62), 2,274 (10,45), 2,423 (0,43), 2,430 (0,52), 2,439 (0,46), 2,446 (0,46), 2,455 (0,52), 2,463 (0,55), 2,708 (1,26), 2,720 (0,84), 2,730 (2,22), 2,745 (1,81), 2,822 (0,50), 2,841 (0,44), 2,853 (0,62), 2,876 (0,50), 4,020 (0,87), 4,038 (0,87), 4,603 (1,09), 4,610 (1,19), 4,625 (1,25), 4,633 (1,04), 4,708 (0,51), 4,747 (2,97), 4,761 (2,99), 4,800 (0,51), 7,140 (16,00), 13,346 (0,50).

Проміжний продукт 122

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (енантіомер)

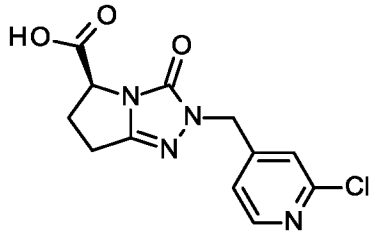


Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (460 мг, 1,41 ммоль) закладали у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (169 мг, 7,06 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 281 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 123

(5S)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер)



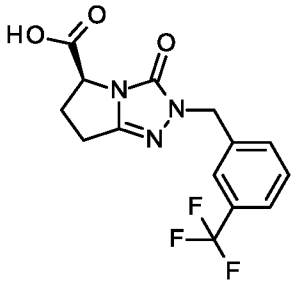
Метил-(5S)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (250 мг, 810 мкмоль) закладали у ТГФ (7,5 мл) і додавали гідроксид літію (97,0 мг, 4,05 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 230 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,93), 0,145 (0,82), 2,371 (1,71), 2,715 (1,98), 2,758 (4,35), 2,781 (8,27), 2,795 (7,03), 2,838 (1,67), 2,861 (2,25), 2,891 (2,91), 2,915 (1,98), 4,532 (0,78), 4,662 (3,88), 4,670 (4,35), 4,685 (4,43), 4,692 (3,88), 4,887 (0,78), 4,931 (16,00), 7,253 (5,63), 7,266 (5,79), 7,340 (10,10), 8,377 (7,65), 8,389 (7,61), 11,255 (1,01).

Проміжний продукт 124

(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (енантіомер)

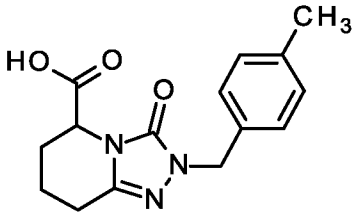


Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (150 мг, 440 мкмоль) закладали у ТГФ (4,5 мл) і додавали гідроксид літію (52,6 мг, 2,20 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 129 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 125

(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Варіант a)

Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбоксилат (рацемат) (854 мг, 95 % чистота, 2,69 ммоль) закладали у 20 мл суміші ТГФ/вода (3:1), змішували з гідроксидом літію (322 мг, 13,5 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш розбавляли водою, підкислювали 1N соляною кислотою, змішували з дихлорметаном і невеликою кількістю насиченого розчину хлориду натрію і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 436 мг (56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,075 (0,98), 2,084 (0,97), 2,092 (0,92), 2,272 (9,23), 4,458 (1,29), 4,770 (4,43), 7,128 (16,00).

Варіант b)

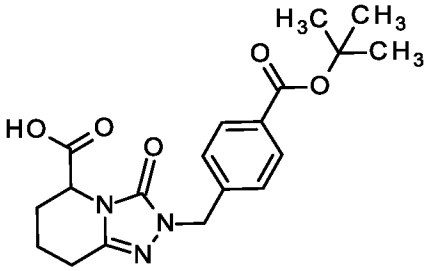
До розчину трет-бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилату (7,14 г, 20,8 ммоль) у 100 мл дихлорметану додавали 10 мл (130 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Після додавання додаткових 5 мл (65 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішування протягом наступної доби при кімнатній температурі вихідну суміш із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні змішували з 14 мл 3N NaOH, розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержаний таким чином продукт (6,63 г, > 100 % від теор. значення) застосовували без додаткового очищення.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,24), 0,008 (1,06), 1,397 (0,62), 1,534 (0,77), 2,272 (8,87), 4,459 (1,36), 4,770 (4,02), 7,128 (16,00).

Проміжний продукт 126

(5RS)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Метил-(5RS)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (676 мг, чистота 87 %, 1,52 ммоль) закладали у 15 мл суміші ТГФ/вода, змішували з гідроксидом літію (182 мг, 7,59 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки встановлювали значення pH = 6 вихідної суміші за допомогою 1N соляної кислоти, змішували з дихлорметаном і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали фракцію продукту в кількості 99 мг (чистота 71 %, 12 % від теор. значення).

За допомогою 1N соляної кислоти встановлювали значення pH = 3 водної фази, яка також містила продукт, змішували з етилацетатом і загалом тричі екстрагували. Об'єднані етилацетатні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 147 мг (26 %

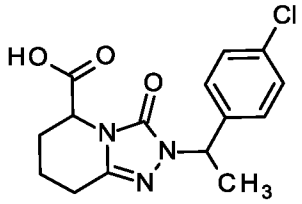
від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; MS (ESIneg): m/z = 372 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,536 (16,00), 4,911 (2,17), 7,328 (1,14), 7,349 (1,23), 7,846 (1,40), 7,867 (1,28).

Проміжний продукт 127

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



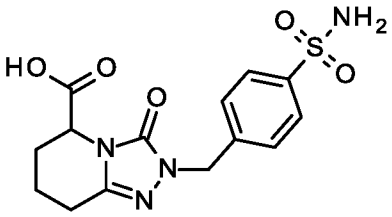
До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (755 мг, 2,00 ммоль) у 10 мл дихлорметану додавали 1,2 мл (16 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Після додавання ще 600 мкл (7,8 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішування протягом наступних 5 годин при кімнатній температурі за допомогою 3N NaOH із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні встановлювали значення pH = 3 вихідної суміші, розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 392 мг (чистота 79 %, 48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, в формі суміші діастереомерів.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$; R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,62), 0,146 (1,78), 1,110 (3,38), 1,288 (4,30), 1,304 (4,30), 1,329 (5,07), 1,406 (11,38), 1,595 (12,57), 1,607 (12,53), 1,613 (13,39), 1,625 (11,70), 2,076 (5,07), 2,580 (3,20), 2,664 (3,47), 2,710 (2,42), 3,286 (7,04), 4,426 (3,15), 4,450 (3,43), 5,326 (3,06), 5,344 (3,29), 7,309 (5,62), 7,319 (4,94), 7,325 (4,75), 7,331 (10,88), 7,340 (10,10), 7,346 (4,25), 7,353 (4,30), 7,355 (14,45), 7,375 (11,93), 7,379 (15,41), 7,385 (4,75), 7,396 (6,86), 7,401 (7,54), 7,484 (4,66).

Проміжний продукт 128

(5RS)-3-оксо-2-(4-сульфамоїлбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

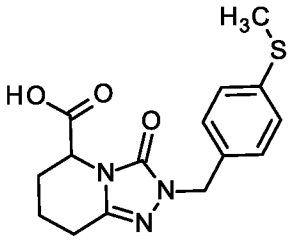


До розчину трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(4-сульфамоїлбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (35,0 мг, 85,7 мкмоль) у 5,0 мл дихлорметану додавали 500 мкл (6,5 ммоль) трифтороцтової кислоти і вихідну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували у вакуумі і висушували. Таким чином одержали 30 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку застосовували далі без додаткового очищення.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 0,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 129

(5RS)-2-[4-(метилсульфаніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



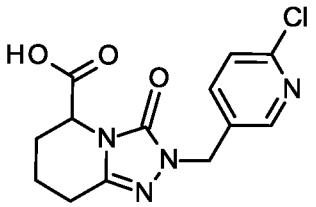
До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[4-(метилсульфаніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (160 мг, чистота 89 %, 379 мкмоль) у 5,0 мл дихлорметану додавали 500 мкл (6,5 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення додавали 100 мкл (1,3 ммоль) трифтороцтової кислоти і протягом близько однієї наступної доби перемішували при кімнатній температурі (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки за допомогою 3N NaOH із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні встановлювали значення pH = 3 вихідної суміші, розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 137 мг (109 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі піддавали подальшому перетворенню.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,62), 0,008 (2,24), 1,396 (0,96), 2,452 (16,00), 4,461 (1,33), 4,782 (4,61), 5,754 (0,68), 7,174 (1,26), 7,196 (3,98), 7,215 (4,58), 7,221 (1,06), 7,237 (1,41).

Проміжний продукт 130

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



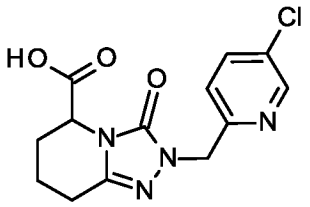
До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (1,84 г, 5,04 ммоль) у 25 мл дихлорметану додавали 5,0 мл (65 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки за допомогою 3N NaOH із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні встановлювали значення pH = 3 вихідної суміші, розбавляли водою і двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 1,59 г (чистота 92 %, 94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі піддавали подальшому перетворенню.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,94), 0,008 (1,83), 1,157 (3,09), 1,175 (6,27), 1,193 (3,15), 1,387 (3,56), 1,406 (0,95), 1,506 (0,97), 1,519 (1,00), 1,534 (0,85), 1,795 (0,84), 1,809 (1,23), 1,820 (1,25), 1,830 (1,04), 1,841 (1,01), 1,909 (1,25), 1,988 (11,31), 2,069 (1,57), 2,078 (2,11), 2,084 (2,94), 2,090 (3,28), 2,101 (3,07), 2,113 (1,63), 2,568 (1,70), 2,582 (1,28), 2,614 (1,39), 2,627 (2,10), 2,636 (1,49), 2,656 (0,78), 2,666 (1,09), 4,003 (1,24), 4,021 (3,03), 4,038 (3,02), 4,056 (1,29), 4,218 (0,77), 4,462 (2,60), 4,474 (4,68), 4,487 (2,49), 4,828 (1,17), 4,910 (16,00), 5,093 (0,74), 7,500 (4,57), 7,521 (5,54), 7,703 (3,17), 7,709 (3,32), 7,724 (2,78), 7,730 (2,79), 8,310 (4,06), 8,316 (3,98).

Проміжний продукт 131

(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

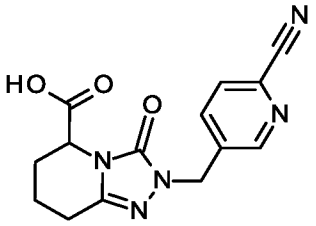


До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (268 мг, чистота 82 %, 602 мкмоль) у 3,0 мл дихлорметану додавали 600 мкл (7,8 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували у вакуумі і висушували. Таким чином одержали 220 мг (чистота 80 %, 95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку застосовували далі без додаткового очищення.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 132

(5RS)-2-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



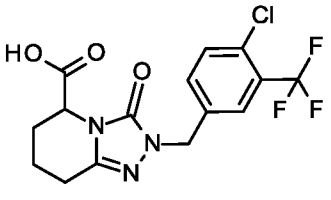
До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (303 мг, 853 мкмоль) у 8,0 мл дихлорметану додавали 1,0 мл (13 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення додавали ще один раз 200 мкл (2,6 ммоль) і один раз 100 мкл (1,3 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували протягом наступних 3,5 годин і 2,5 годин відповідно (контроль перетворення методом ВЕРХ і РХ/МС). Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 191 мг (чистота 67 %, 50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі піддавали подальшому перетворенню.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 300 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,84), -0,008 (6,61), 0,008 (6,11), 0,146 (0,76), 1,394 (4,32), 1,400 (16,00), 2,094 (1,18), 2,366 (0,89), 2,665 (0,82), 2,710 (0,84), 4,489 (1,34), 4,985 (1,87), 5,034 (4,55), 5,754 (1,79), 7,851 (0,71), 7,857 (0,76), 7,871 (1,00), 7,876 (0,95), 7,978 (0,74), 8,000 (1,24), 8,023 (1,58), 8,043 (1,26), 8,633 (1,26), 8,638 (1,26).

Проміжний продукт 133

(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



До розчину трет-бутил-(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (332 мг, чистота 97 %, 746 мкмоль) у 7,0 мл дихлорметану додавали 700 мкл (9,1 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще раз додавали 200 мкл (2,6 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували далі протягом ночі. Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію,

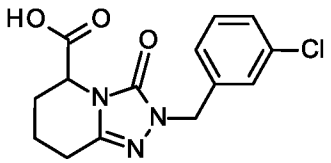
концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 273 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,97), -0,008 (8,63), 0,008 (7,66), 0,146 (0,97), 1,034 (1,14), 1,050 (1,12), 1,377 (3,67), 1,506 (1,07), 1,519 (1,07), 1,534 (0,97), 1,800 (0,90), 1,814 (1,34), 1,824 (1,34), 1,835 (1,09), 1,846 (1,14), 2,076 (1,56), 2,084 (2,31), 2,098 (3,87), 2,108 (3,57), 2,120 (1,92), 2,366 (0,73), 2,519 (2,21), 2,561 (2,04), 2,574 (2,04), 2,588 (1,53), 2,620 (1,53), 2,633 (2,36), 2,643 (1,68), 2,662 (0,97), 2,675 (1,34), 2,685 (0,71), 2,710 (0,75), 3,168 (1,00), 3,508 (2,38), 4,477 (2,63), 4,488 (4,98), 4,501 (2,58), 4,956 (16,00), 7,523 (2,31), 7,529 (2,38), 7,544 (2,99), 7,549 (3,06), 7,706 (5,16), 7,727 (4,21), 7,748 (5,47), 7,754 (5,23), 13,264 (0,73).

Проміжний продукт 134

(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



До розчину трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (284 мг, чистота 84 %, 656 мкмоль) у 6,0 мл дихлорметану додавали 600 мкл (7,8 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще раз додавали 200 мкл (2,6 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували далі протягом ночі. Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 224 мг (чистота 83 %, 92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (14,92), 0,146 (1,88), 1,147 (1,13), 1,396 (0,56), 2,091 (0,71), 2,323 (0,56), 2,327 (0,89), 2,332 (0,66), 2,366 (1,46), 2,665 (0,80), 2,669 (1,04), 2,674 (0,94), 2,709 (1,55), 3,168 (1,55), 4,486 (0,89), 4,859 (3,48), 7,197 (0,56), 7,214 (0,71), 7,288 (0,99), 7,351 (0,85), 7,356 (2,02), 7,374 (0,89).

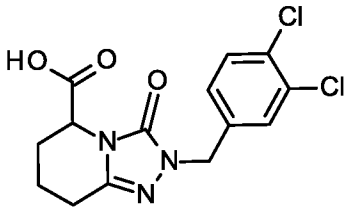
Альтернативний синтез:

Метил-(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (рацемат) (63,0 мг, 196 мкмоль) закладали у ТГФ (2,5 мл) і додавали гідроксид літію (23,4 мг, 979 мкмоль), розчинений у воді (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі, а потім змішували з водою і 1N водним розчином соляної кислоти. Органічну фазу відокремлювали і кілька разів екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 55,0 мг (91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 308 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 135

(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота (рацемат)



До розчину трет-бутил-(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (330 мг, чистота 78 %, 646 мкмоль) у 8,0 мл дихлорметану додавали 900 мкл (12 ммоль) трифтороцтової кислоти і пере-мішували вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще раз додавали 100 мкл (1,3 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували далі протягом 5 годин. Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином

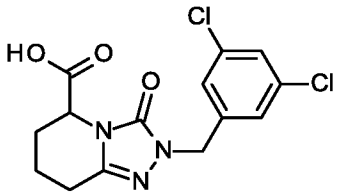
хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 282 мг (чистота 80 %, > 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку, яку в такій формі застосовували далі.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,99), 0,008 (0,93), 1,365 (0,65), 1,392 (6,32), 1,510 (0,93), 1,523 (0,96), 1,535 (1,07), 1,538 (0,85), 1,801 (0,81), 1,811 (1,13), 1,815 (1,18), 1,825 (1,21), 1,836 (1,01), 1,847 (1,01), 2,077 (1,57), 2,086 (2,08), 2,092 (2,91), 2,099 (3,24), 2,108 (3,04), 2,121 (1,63), 2,521 (1,06), 2,563 (1,64), 2,576 (1,70), 2,591 (1,29), 2,621 (1,34), 2,631 (1,97), 2,635 (2,09), 2,644 (1,52), 2,664 (0,79), 2,674 (1,03), 4,475 (2,28), 4,487 (4,46), 4,499 (2,26), 4,706 (0,69), 4,868 (16,00), 5,423 (1,28), 7,221 (2,81), 7,226 (2,94), 7,242 (3,18), 7,247 (3,31), 7,486 (4,76), 7,491 (4,55), 7,603 (7,05), 7,623 (6,45), 7,631 (0,66).

Проміжний продукт 136

Гідрохлорид (5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піри-дин-5-карбонової кислоти (рацемат)



ClH

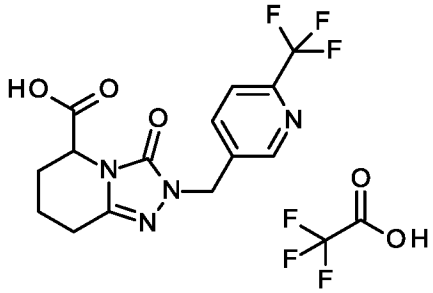
Трет-бутил-(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (445 мг, 1,12 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (2,0 мл) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (2,8 мл, 4,0 М, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім повторно додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (2,8 мл, 4,0 М, 11 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі та одержали 493 мг (чистота 79 %, 92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,80), 0,008 (0,72), 1,175 (0,65), 1,192 (0,78), 1,235 (2,38), 1,395 (4,05), 1,406 (0,88), 1,477 (0,72), 1,496 (1,12), 1,512 (1,51), 1,525 (1,58), 1,540 (1,34), 1,553 (0,93), 1,572 (0,46), 1,808 (1,37), 1,820 (1,91), 1,831 (1,83), 1,842 (1,54), 1,853 (1,50), 1,909 (0,89), 1,988 (0,76), 2,086 (2,68), 2,100 (4,49), 2,107 (4,86), 2,116 (4,43), 2,128 (2,41), 2,560 (3,08), 2,574 (2,23), 2,587 (2,34), 2,602 (1,96), 2,635 (1,94), 2,646 (3,14), 2,656 (2,27), 2,676 (1,29), 2,686 (1,41), 2,698 (0,88), 3,365 (2,96), 3,451 (0,75), 3,463 (0,96), 3,475 (1,00), 3,492 (0,94), 3,504 (0,77), 3,515 (0,42), 3,656 (0,43), 3,667 (0,74), 3,679 (0,85), 3,690 (0,41), 3,699 (0,83), 3,713 (0,61), 4,377 (0,62), 4,490 (3,41), 4,503 (9,30), 4,514 (3,22), 4,768 (0,61), 4,845 (0,78), 4,886 (13,41), 4,931 (0,74), 7,279 (15,72), 7,284 (16,00), 7,299 (0,60), 7,303 (0,53), 7,347 (2,08), 7,352 (2,18), 7,414 (0,50), 7,419 (0,52), 7,451 (1,08), 7,533 (3,64), 7,538 (6,48), 7,543 (3,88), 11,356 (0,56), 13,281 (0,55).

Проміжний продукт 137

(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

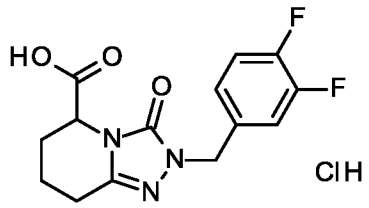


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (364 мг, 913 мкмоль) розчиня-ли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,1 мл, 14 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 465 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 138

Гідрохлорид (5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]-піридин-5-карбонової кислоти (рацемат)

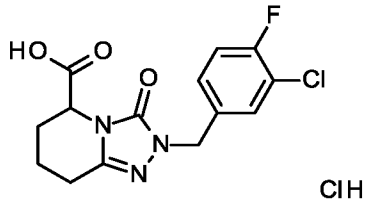


Трет-бутил-(5S,R)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (451 мг, 1,23 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (10 мл, 120 ммоль) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (3,1 мл, 4,0 М, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі і протягом ночі при температурі 50 °С. Ще раз додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (3,1 мл, 4,0 М, 12 ммоль), і перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 420 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,02), 0,008 (2,73), 1,393 (1,69), 1,810 (0,44), 2,098 (1,23), 2,107 (1,13), 2,327 (0,53), 2,562 (0,67), 2,575 (0,60), 2,589 (0,48), 2,621 (0,48), 2,631 (0,77), 2,642 (0,55), 2,670 (0,77), 3,568 (16,00), 4,472 (0,85), 4,484 (1,55), 4,496 (0,75), 4,849 (4,79), 7,101 (0,55), 7,236 (0,48), 7,265 (0,57), 7,285 (0,50), 7,370 (0,55), 7,392 (1,04), 7,398 (0,62), 7,413 (0,59), 7,419 (1,09), 7,440 (0,52).

Проміжний продукт 139

Гідрохлорид (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат)

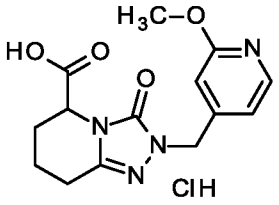


Трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (391 мг, 1,02 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (10 мл, 120 ммоль) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (2,6 мл, 4,0 М, 10 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі і протягом 3 годин при температурі 50 °С. Ще раз додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (1,3 мл, 4,0 М, 5 ммоль), і перемішували протягом ночі при температурі 50 °С. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 350 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,11), 0,008 (1,07), 1,391 (4,37), 1,476 (0,51), 1,492 (0,77), 1,510 (1,08), 1,523 (1,11), 1,538 (0,96), 1,551 (0,66), 1,799 (0,95), 1,812 (1,39), 1,822 (1,40), 1,833 (1,20), 1,844 (1,17), 1,909 (1,18), 2,090 (3,55), 2,097 (3,78), 2,106 (3,58), 2,118 (1,94), 2,519 (1,90), 2,561 (1,92), 2,574 (1,91), 2,589 (1,51), 2,620 (1,53), 2,633 (2,43), 2,643 (1,77), 2,662 (0,94), 2,672 (1,24), 2,685 (0,72), 3,390 (0,80), 3,484 (0,41), 3,492 (0,65), 3,502 (0,60), 3,593 (0,97), 3,671 (0,58), 3,681 (0,64), 3,700 (0,63), 3,709 (0,46), 3,733 (0,41), 3,831 (0,41), 3,840 (0,70), 3,860 (0,72), 4,020 (0,56), 4,189 (0,69), 4,210 (0,69), 4,323 (0,51), 4,329 (0,91), 4,472 (2,61), 4,484 (4,91), 4,496 (2,54), 4,767 (0,52), 4,852 (16,00), 6,348 (0,77), 7,239 (1,31), 7,245 (1,45), 7,251 (1,51), 7,256 (1,74), 7,260 (2,09), 7,266 (2,12), 7,272 (1,95), 7,278 (1,93), 7,368 (3,87), 7,377 (0,46), 7,391 (4,96), 7,413 (2,96), 7,431 (2,61), 7,436 (2,49), 7,448 (2,69), 7,454 (2,57), 8,133 (0,53).

Проміжний продукт 140

Гідрохлорид (5RS)-2-[(2-метоксипіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат)



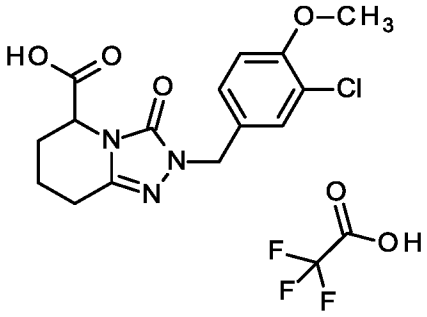
Трет-бутил-(5RS)-2-[(2-метоксипіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (144 мг, 400 мкмоль) розчиняли у 1,4-діоксані (4,0 мл, 47 ммоль) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (1000 мкл, 4,0 М, 4,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі і протягом ночі при температурі 50 °С. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 165 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,46-1,60 (м, 2H), 1,79-1,89 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H), 3,83 (с, 3H) 4,49 (д, 1H), 4,85 (д, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 8,10 (д, 1H).

1,53 (с, 2H), 1,83 (с, 2H), 2,11 (шс, 5H), 2,63–2,71 (м, 5H), 3,83 (с, 3H), 4,49 (д, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,66-4,70 (м, 1H), 4,85 (д, 2H), 6,04 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 8,10 (д, 1H).

Проміжний продукт 141

(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)



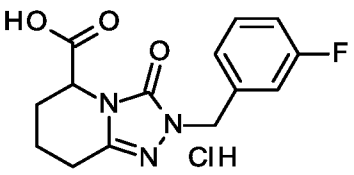
Трет-бутил-(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (365 мг, 925 мкмоль) розчиняли у дихлор-метані (20 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (710 мкл, 9,3 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 48 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 454 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,79), 1,111 (1,03), 1,157 (0,90), 1,175 (1,82), 1,193 (0,92), 1,228 (0,41), 1,391 (1,94), 1,474 (0,43), 1,488 (0,67), 1,508 (0,88), 1,522 (0,94), 1,535 (2,44), 1,550 (0,56), 1,790 (0,81), 1,802 (1,21), 1,813 (1,21), 1,824 (1,06), 1,835 (1,01), 1,848 (0,68), 1,988 (3,28), 2,067 (1,72), 2,080 (3,10), 2,087 (3,19), 2,096 (2,97), 2,108 (1,57), 2,520 (1,36), 2,563 (1,66), 2,577 (1,26), 2,609 (1,33), 2,620 (2,11), 2,631 (1,48), 2,650 (0,75), 2,661 (1,03), 2,673 (0,66), 2,690 (0,53), 2,731 (2,17), 2,890 (2,79), 4,021 (0,77), 4,039 (0,76), 4,458 (2,30), 4,470 (4,46), 4,482 (2,24), 4,771 (16,00), 5,753 (1,45), 7,094 (4,56), 7,115 (6,97), 7,185 (3,46), 7,190 (3,61), 7,206 (2,20), 7,211 (2,39), 7,298 (5,41), 7,303 (4,82).

Проміжний продукт 142

Гідрохлорид (5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат)



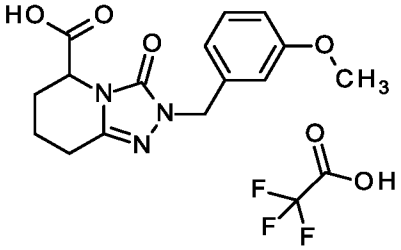
Трет-бутил-(5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (150 мг, 432 мкмоль) розчиняли у 1,4-діоксані (4,3 мл, 51 ммоль) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (1,1 мл, 4,0 М, 4,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 65 годин при кімнатній температурі. Ще раз додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (1,1 мл, 4,0 М, 4,3 ммоль) та перемішували протягом ночі при температурі 50 °С. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 165 мг (чистота 89 %, >

100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 143

(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)



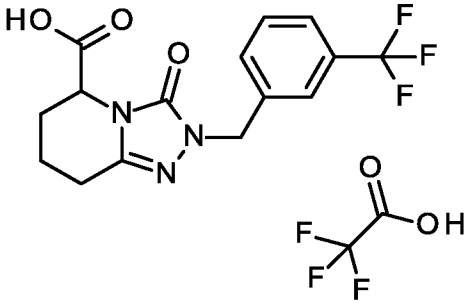
Трет-бутил-(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (340 мг, 947 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (20 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (730 мкл, 9,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 435 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,85), 0,008 (1,73), 1,111 (1,34), 1,399 (3,15), 1,482 (0,86), 1,515 (1,77), 1,534 (5,41), 1,544 (1,65), 1,557 (1,10), 1,576 (0,53), 1,797 (1,69), 1,810 (2,41), 1,820 (2,43), 1,831 (2,06), 1,843 (1,97), 1,855 (1,32), 1,988 (0,50), 2,047 (0,43), 2,075 (3,45), 2,088 (6,07), 2,095 (6,31), 2,105 (5,87), 2,117 (3,12), 2,328 (0,42), 2,524 (1,98), 2,569 (3,23), 2,583 (2,50), 2,613 (2,67), 2,626 (4,07), 2,636 (2,95), 2,655 (1,45), 2,666 (2,17), 2,678 (1,24), 3,696 (0,64), 3,705 (0,58), 3,750 (0,42), 3,765 (1,85), 4,466 (4,47), 4,477 (8,57), 4,490 (4,32), 4,759 (1,51), 4,799 (16,00), 4,805 (15,56), 4,845 (1,43), 5,398 (0,68), 5,753 (4,67), 6,789 (14,05), 6,809 (6,64), 6,824 (4,19), 6,830 (3,47), 6,845 (4,90), 6,851 (4,14), 7,220 (6,34), 7,240 (8,92), 7,259 (4,69).

Проміжний продукт 144

(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)



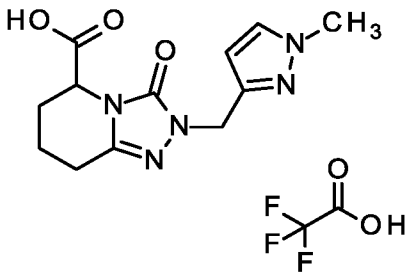
Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (388 мг, 975 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (20 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (750 мкл, 9,8 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі ще раз додавали трифтороцтову кислоту (750 мкл, 9,8 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при температурі 40 °C видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 534 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,110 (0,81), 1,385 (1,82), 1,535 (3,66), 1,815 (1,57), 2,100 (4,20), 2,328 (0,90), 2,562 (2,17), 2,575 (2,21), 2,590 (1,50), 2,634 (2,53), 2,674 (1,98), 4,482 (2,72), 4,493 (5,55), 4,506 (2,60), 4,958 (16,00), 7,525 (2,56), 7,544 (4,75), 7,569 (2,81), 7,588 (5,17), 7,615 (6,53), 7,649 (4,29), 7,668 (2,58).

Проміжний продукт 145

(5RS)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

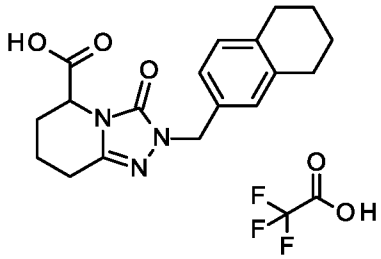


Трет-бутил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (150 мг, 450 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (350 мкл, 4,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім ще раз додавали трифтороцтову кислоту (350 мкл, 4,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 170 мг (97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 146

(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

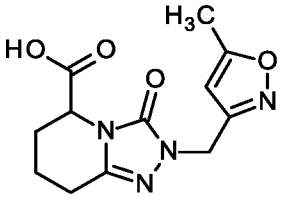


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (280 мг, 730 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 26 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 320 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 147

(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Метил-(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (412 мг, 1,41 ммоль) закладали у ТГФ (14 мл) і додавали гідроксид літію (169 мг, 7,05 ммоль), розчинений у воді (4,0 мл). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 136 мг (чистота 83 %, 29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

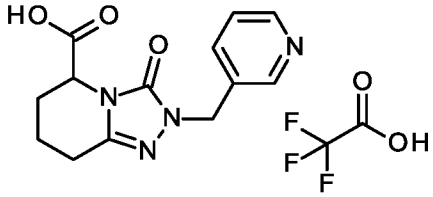
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,157 (1,10), 1,174 (2,26), 1,181 (0,48), 1,192 (1,13), 1,356 (2,56), 1,405 (0,76), 1,499 (0,43), 1,513 (0,60), 1,526 (0,61), 1,541 (0,53), 1,797 (0,52), 1,809 (0,79), 1,820 (0,78), 1,831 (0,66), 1,842 (0,64), 1,908 (2,86), 1,988 (4,00), 2,083 (1,98), 2,089 (2,11), 2,099 (2,04), 2,111 (1,09), 2,201 (1,26), 2,369 (16,00), 2,561 (1,03), 2,573 (1,03), 2,587 (0,81), 2,617 (0,84), 2,629 (1,39), 2,639 (0,93), 2,659 (0,50), 2,670 (0,78), 4,020 (0,97), 4,038 (0,95), 4,426 (0,98),

4,441 (1,01), 4,450 (1,39), 4,462 (2,65), 4,474 (1,38), 4,807 (0,40), 4,847 (6,28), 4,852 (6,39), 4,892 (0,41), 6,069 (3,43), 6,180 (0,58).

Проміжний продукт 148

(5RS)-3-оксо-2-(піридин-3-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

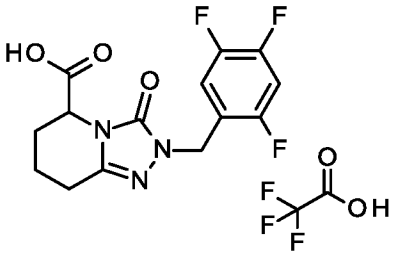


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(піридин-3-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (366 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,7 мл, 22 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 442 мг (чистота 83 %, 29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 9): R_t = 3,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 149

(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

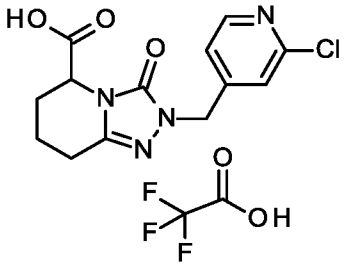


Трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (390 мг, 1,02 ммоль) розчиняли у дихлорметані (8 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (3,3 мл, 43 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 445 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 150

(5RS)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)

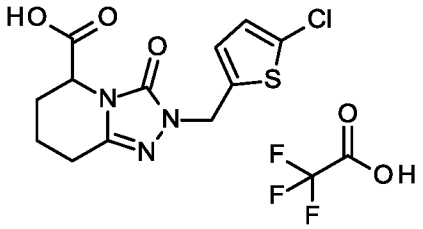


Трет-бутил-(5RS)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (490 мг, 1,34 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (12 мл, 190 ммоль) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 581 мг (чистота 94 %, 96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 151

(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота, трифтороцтова сіль (рацемат)



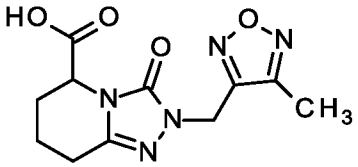
Трет-бутил-(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (414 мг, 1,12 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл, 160 ммоль) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,7 мл, 22 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 5 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 516 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,110 (1,14), 1,384 (7,34), 1,535 (2,17), 1,568 (1,23), 1,802 (2,23), 1,814 (2,29), 1,824 (1,91), 2,058 (3,54), 2,071 (5,97), 2,081 (5,66), 2,328 (1,63), 2,366 (0,97), 2,565 (2,91), 2,578 (2,97), 2,592 (2,34), 2,623 (2,46), 2,635 (3,91), 2,646 (2,66), 2,675 (2,77), 2,710 (1,09), 4,438 (5,80), 4,451 (9,29), 4,463 (5,60), 4,555 (2,31), 4,906 (1,54), 4,945 (15,09), 4,951 (16,00), 4,986 (2,40), 5,560 (1,09), 6,916 (7,37), 6,926 (10,03), 6,973 (13,74), 6,983 (9,74), 7,020 (0,63), 7,079 (0,63).

Проміжний продукт 152

(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

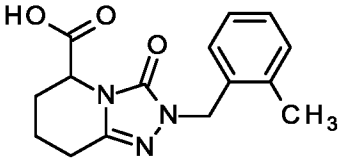


Метил-(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (281 мг, 958 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (115 мг, 4,79 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 91,0 мг (чистота 88 %, 30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 153

(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

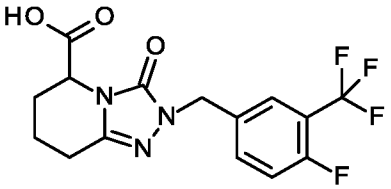


Метил-(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбоксилат (рацемат) (196 мг, 650 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) в реактор і додавали гідроксид літію (77,9 мг, 3,25 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 150 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 154

(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



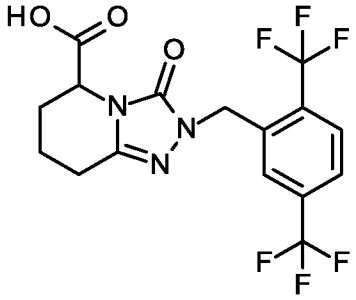
Метил-(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (569 мг, 1,52 ммоль) закладали у ТГФ (8,0 мл) і додавали гідроксид літію (183 мг, 7,62 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 251 мг (чистота 94 %, 43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,89), 0,008 (2,76), 1,157 (2,61), 1,170 (1,52), 1,175 (5,50), 1,193 (2,73), 1,559 (1,10), 1,748 (1,40), 1,905 (1,45), 1,948 (1,17), 1,988 (10,96), 2,129 (1,67), 2,159 (1,21), 2,328 (0,45), 2,458 (0,96), 2,473 (1,31), 2,595 (2,13), 2,634 (1,08), 2,670 (0,46), 3,314 (0,58), 4,003 (0,74), 4,021 (2,44), 4,039 (2,45), 4,056 (0,80), 4,319 (2,46), 4,328 (2,44), 4,549 (0,88), 4,918 (16,00), 7,458 (2,32), 7,480 (3,39), 7,506 (3,05), 7,587 (1,95), 7,600 (2,29), 7,678 (3,14), 7,696 (3,13).

Проміжний продукт 155

(5RS)-2-[2,5-біс(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



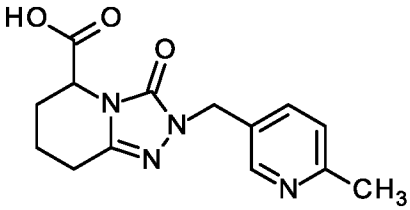
Метил-(5RS)-2-[2,5-біс(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (634 мг, 1,50 ммоль) закладали у ТГФ (8,0 мл) і додавали гідроксид літію (179 мг, 7,48 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 242 мг (чистота 91 %, 36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,55), 0,008 (3,70), 0,146 (0,50), 1,170 (2,38), 1,234 (0,54), 1,573 (1,56), 1,755 (1,93), 1,949 (1,55), 1,988 (2,59), 2,153 (2,28), 2,188 (1,65), 2,328 (1,13), 2,367 (0,71), 2,611 (2,68), 2,666 (1,51), 2,710 (0,66), 3,313 (2,26), 3,405 (1,49), 4,038 (0,40), 4,324 (2,78), 4,746 (1,49), 4,911 (2,40), 5,082 (16,00), 7,649 (8,11), 7,912 (3,70), 7,932 (6,12), 8,013 (7,38), 8,033 (4,99), 8,065 (1,22), 8,098 (0,71).

Проміжний продукт 156

(5RS)-2-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Метил-(5RS)-2-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-

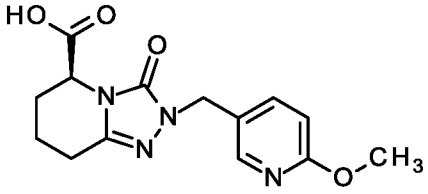
а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (231 мг, 764 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (91,5 мг, 3,82 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Водну фазу концентрували і суспендували із сумішшю тетрагідрофуран/етанол (1/1). Тверду речовину відокремлювали і концентрували фільтрат із одержанням продукту. Одержали 262 мг (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,62), -0,008 (5,32), 0,008 (4,64), 0,146 (0,68), 1,038 (7,69), 1,055 (16,00), 1,072 (8,00), 1,356 (2,60), 1,743 (0,97), 1,760 (2,83), 1,776 (0,99), 2,090 (0,88), 2,328 (0,88), 2,366 (0,48), 2,561 (2,65), 2,620 (0,56), 2,670 (0,90), 2,710 (0,48), 3,413 (3,17), 3,431 (8,60), 3,448 (8,67), 3,466 (3,40), 3,585 (1,73), 3,601 (3,05), 3,618 (1,62), 4,465 (0,59), 4,475 (1,11), 4,936 (1,69), 8,492 (0,70).

Проміжний продукт 157

(5RS)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

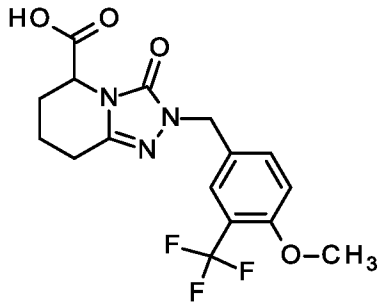


Метил-(5RS)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (202 мг, 636 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (76,1 мг, 3,18 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 45 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 305 $[M]^+$

Проміжний продукт 158

(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



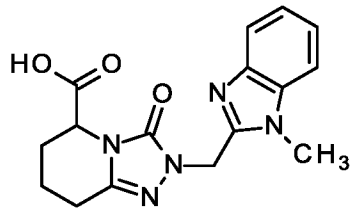
Метил-(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (305 мг, 791 мкмоль) закладали у ТГФ (8,0 мл) і додавали гідроксид літію (94,8 мг, 3,96 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 151 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 372 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,63), 1,157 (2,20), 1,175 (4,44), 1,192 (2,26), 1,529 (0,44), 1,785 (0,53), 1,797 (0,50), 1,807 (0,43), 1,819 (0,43), 1,988 (8,02), 2,045 (0,43), 2,079 (1,23), 2,088 (1,19), 2,562 (0,66), 2,598 (0,58), 2,610 (0,95), 2,620 (0,64), 2,650 (0,43), 3,869 (16,00), 4,002 (0,65), 4,020 (1,93), 4,038 (1,92), 4,056 (0,63), 4,419 (0,71), 4,429 (0,98), 4,835 (7,06), 7,223 (1,56), 7,244 (1,81), 7,498 (1,32), 7,520 (4,16).

Проміжний продукт 159

(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

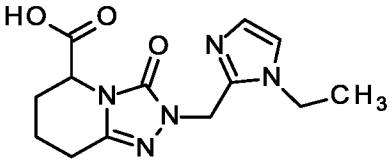


Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (137 мг, 401 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (48,1 мг, 2,01 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 120 мг (91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 160

(5RS)-2-[(1-етил-1H-імідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

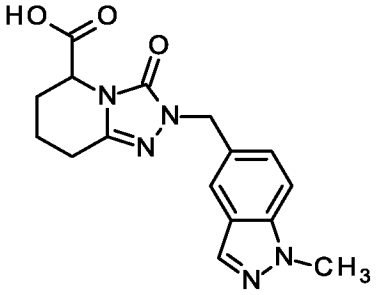


Метил-(5RS)-2-[(1-етил-1H-імідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (54,0 мг, 177 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (21,2 мг, 884 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 80,0 мг (чистота 60 %, 93 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 9): R_t = 3,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 161

(5RS)-2-[(1-метил-1H-індазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1H-індазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (87,0 мг, чистота 98 %, 250 мкмоль) закладали у ТГФ (2,5 мл) і додавали гідроксид літію (29,9 мг, 1,25 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 67,0 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

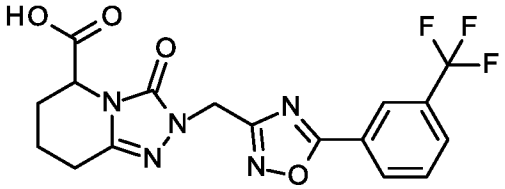
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,92), 0,008 (0,91), 1,157 (1,12), 1,175 (2,28), 1,192 (1,13), 1,796 (0,45), 1,807 (0,50), 1,908 (0,74), 1,988 (4,27), 2,082 (1,22), 2,327 (0,41), 2,523

(2,15), 2,565 (0,61), 2,596 (0,54), 2,608 (0,89), 2,619 (0,60), 2,648 (0,42), 2,669 (0,50), 4,002 (0,41), 4,021 (16,00), 4,038 (1,11), 4,457 (0,87), 4,468 (1,72), 4,481 (0,89), 4,916 (3,28), 4,921 (3,27), 7,294 (1,26), 7,298 (1,26), 7,316 (1,45), 7,320 (1,49), 7,580 (1,84), 7,608 (2,57), 8,004 (3,39), 13,222 (0,63).

Проміжний продукт 162

(5RS)-3-оксо-2-({5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



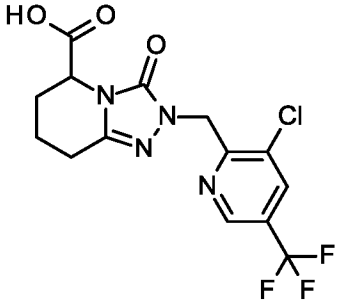
Метил-(5RS)-3-оксо-2-({5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (640 мг, 1,51 ммоль) закладали у ТГФ (15 мл) і додавали гідроксид літію (181 мг, 7,56 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 588 мг (чистота 88 %, 84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,36), 1,094 (1,28), 1,157 (4,33), 1,175 (8,82), 1,193 (4,46), 1,519 (0,93), 1,533 (1,05), 1,546 (1,17), 1,556 (1,03), 1,570 (0,87), 1,582 (0,66), 1,803 (0,93), 1,814 (1,46), 1,825 (1,48), 1,836 (1,29), 1,847 (1,23), 1,861 (0,85), 1,909 (2,18), 1,989 (16,00), 2,084 (2,29), 2,096 (4,23), 2,107 (4,15), 2,120 (2,23), 2,520 (2,12), 2,562 (2,37), 2,577 (1,87), 2,589 (1,95), 2,604 (1,50), 2,631 (1,58), 2,642 (2,66), 2,654 (1,73), 2,673 (1,07), 2,684 (1,24), 2,697 (0,66), 3,396 (0,92), 4,003 (1,25), 4,021 (3,77), 4,039 (3,73), 4,056 (1,23), 4,485 (2,76), 4,498 (5,49), 4,509 (2,71), 4,654 (0,81), 4,936 (1,26), 5,001 (1,44), 5,059 (3,19), 5,099 (10,70), 5,126 (10,72), 5,166 (3,27), 7,875 (2,15), 7,894 (4,91), 7,914 (3,01), 8,100 (3,54), 8,120 (3,11), 8,327 (5,27), 8,391 (3,58), 8,411 (3,46), 13,270 (1,29).

Проміжний продукт 163

(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



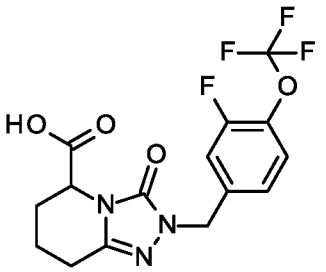
Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (293 мг, 750 мкмоль) закладали у ТГФ (6,0 мл) і додавали гідроксид літію (89,8 мг, 3,75 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 243 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,175 (0,73), 1,988 (1,31), 2,079 (0,50), 2,091 (0,90), 2,101 (0,88), 2,107 (0,79), 2,558 (0,47), 2,610 (0,60), 2,621 (0,40), 4,466 (0,65), 4,479 (1,30), 4,491 (0,64), 5,151 (2,36), 5,155 (2,31), 5,753 (16,00), 8,487 (1,31), 8,491 (1,32), 8,903 (1,28), 8,905 (1,29).

Проміжний продукт 164

(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

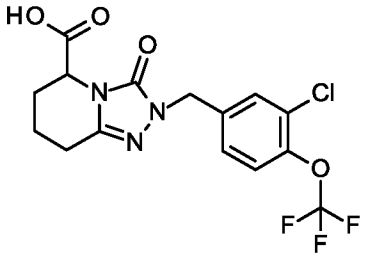


Метил-(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (263 мг, 676 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (80,9 мг, 3,38 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 180 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 165

(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



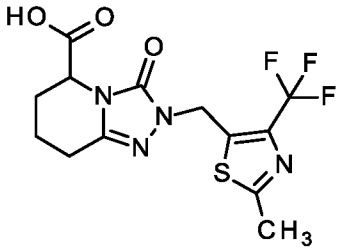
Метил-(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (293 мг, 99 % чистота, 715 мкмоль) закладали у ТГФ (7,2 мл) і додавали гідроксид літію (85,6 мг, 3,57 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 85,0 мг (29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,78), -0,008 (7,90), 0,008 (6,70), 0,146 (0,88), 1,038 (0,50), 1,055 (1,00), 1,073 (0,50), 1,157 (1,52), 1,164 (0,90), 1,175 (3,06), 1,182 (1,88), 1,193 (1,64), 1,200 (0,90), 1,235 (0,48), 1,513 (0,96), 1,526 (0,98), 1,819 (1,28), 1,829 (1,24), 1,839 (1,04), 1,851 (1,04), 1,908 (12,72), 1,988 (5,68), 2,102 (3,40), 2,112 (3,14), 2,124 (1,72), 2,328 (0,90), 2,366 (0,68), 2,518 (3,92), 2,523 (3,12), 2,569 (1,76), 2,582 (1,78), 2,596 (1,36), 2,628 (1,36), 2,639 (2,16), 2,650 (1,68), 2,670 (1,68), 2,679 (1,30), 2,692 (0,64), 2,710 (0,66), 3,431 (3,30), 3,449 (3,50), 4,003 (0,46), 4,021 (1,34), 4,038 (1,36), 4,056 (0,50), 4,157 (0,42), 4,164 (0,42), 4,481 (2,44), 4,493 (4,72), 4,505 (2,42), 4,908 (16,00), 7,326 (3,02), 7,332 (2,84), 7,348 (3,62), 7,353 (3,38), 7,531 (5,82), 7,536 (5,94), 7,545 (3,42), 7,549 (3,28), 7,566 (2,76), 7,570 (2,58).

Проміжний продукт 166

(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



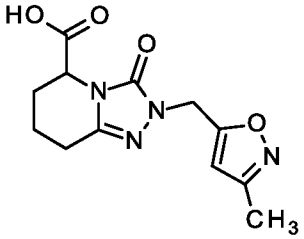
Метил-(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (380 мг, 1,01 ммоль) закладали у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (121 мг, 5,05 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 156 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,08), 0,008 (0,89), 1,157 (2,79), 1,175 (5,61), 1,193 (2,81), 1,356 (0,90), 1,797 (0,50), 1,810 (0,50), 1,820 (0,40), 1,832 (0,41), 1,908 (0,41), 1,988 (10,16), 2,050 (0,44), 2,064 (0,79), 2,075 (1,54), 2,086 (1,45), 2,097 (0,74), 2,343 (0,59), 2,519 (1,18), 2,563 (0,72), 2,576 (0,73), 2,590 (0,59), 2,627 (0,71), 2,643 (16,00), 2,670 (0,82), 2,679 (0,57), 4,003 (0,80), 4,021 (2,41), 4,038 (2,39), 4,056 (0,77), 4,431 (0,85), 4,441 (1,46), 4,455 (0,85), 5,162 (3,10).

Проміжний продукт 167

(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



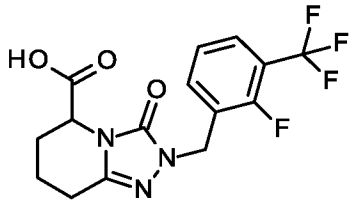
Метил-(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (259 мг, 86 % чистота, 762 мкмоль) закладали у ТГФ (7,7 мл) і додавали гідроксид літію (91,2 мг, 3,81 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 101 мг (чистота 90 %, 43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,37), 0,008 (1,35), 1,157 (0,64), 1,175 (1,32), 1,192 (0,66), 1,812 (0,53), 1,823 (0,54), 1,834 (0,46), 1,845 (0,44), 1,908 (0,48), 1,988 (2,37), 2,071 (0,84), 2,084 (1,48), 2,093 (1,42), 2,100 (1,31), 2,113 (0,67), 2,201 (16,00), 2,226 (0,83), 2,524 (0,85), 2,567 (0,76), 2,580 (0,76), 2,594 (0,61), 2,621 (0,61), 2,633 (0,96), 2,644 (0,67), 2,664 (0,43), 2,674 (0,56), 4,020 (0,57), 4,038 (0,55), 4,455 (1,00), 4,467 (1,96), 4,479 (1,00), 4,495 (0,61), 4,509 (0,60), 4,636 (0,43), 4,973 (4,04), 4,978 (4,07), 6,210 (0,49), 6,234 (3,48).

Проміжний продукт 168

(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



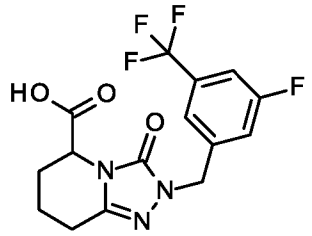
Метил-(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-

триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (184 мг, 493 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (59,0 мг, 2,46 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 166 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 169

(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

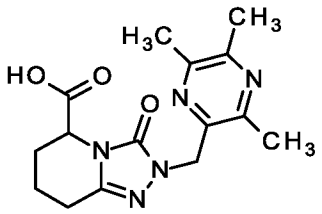


Метил-(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (154 мг, 413 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (49,4 мг, 2,06 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 124 мг (84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 170

(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

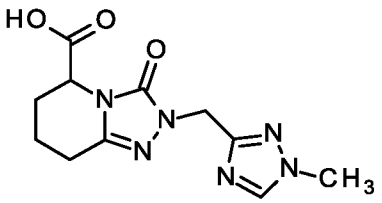


Метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (179 мг, 540 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (64,7 мг, 2,70 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 80,0 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 171

(5RS)-2-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



Метил-(5RS)-2-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (176 мг, 74 % чистота, 446 мкмоль) закладали у ТГФ (4,5 мл) і додавали гідроксид літію (53,4 мг, 2,23 ммоль), розчинений у воді.

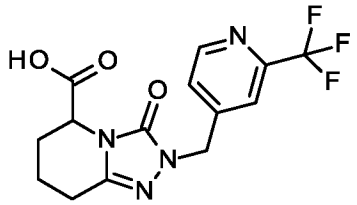
Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Водну фазу концентрували і одержали 268 мг (чистота 76 %, > 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 9): R_t = 3,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,54), -0,008 (3,90), 0,146 (0,46), 1,592 (0,57), 1,705 (0,76), 1,857 (0,54), 2,119 (0,81), 2,166 (3,04), 2,329 (0,89), 2,368 (0,50), 2,452 (1,14), 2,670 (0,80), 2,712 (0,42), 3,041 (1,56), 3,407 (1,18), 3,815 (16,00), 3,839 (0,43), 3,851 (0,70), 3,924 (2,27), 4,152 (0,95), 4,672 (1,53), 4,688 (0,46), 4,710 (2,53), 4,758 (1,03), 4,815 (2,91), 4,854 (1,76), 8,345 (0,57), 8,360 (3,83), 8,675 (0,64), 11,177 (0,50).

Проміжний продукт 172

(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (279 мг, 783 мкмоль) заклада-ли у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (93,8 мг, 3,92 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 180 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

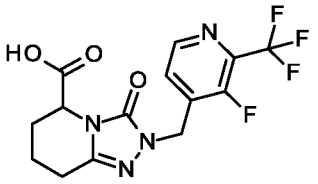
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 173

(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гек-сагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (181 мг, 484 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (57,9 мг, 2,42 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 150 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

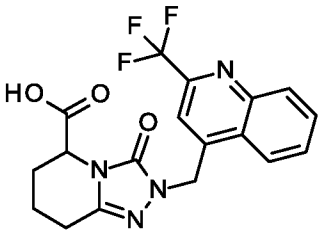
РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 174

(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (111 мг, 273 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (32,7 мг, 1,37 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 94,0 мг (88 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

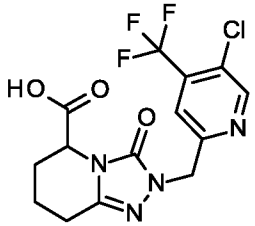
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 175

(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (269 мг, 688 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (82,4 мг, 3,44 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 100 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

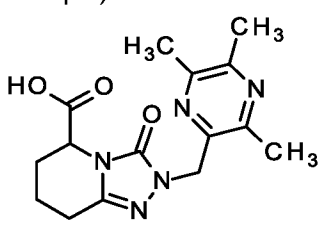
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 176

(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



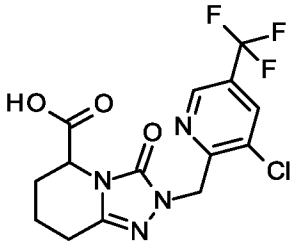
Метил-(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (261 мг, 788 мкмоль) заклада-ли у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (94,3 мг, 3,94 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином

хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 124 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 177

(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)

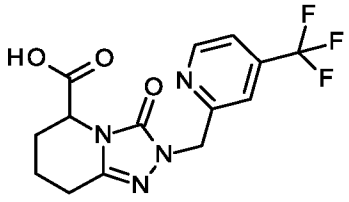


Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (216 мг, 553 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл) і додавали гідроксид літію (66,2 мг, 2,76 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 181 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 178

(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (275 мг, 770 мкмоль) заклада-ли у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (92,2 мг, 3,85 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 247 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

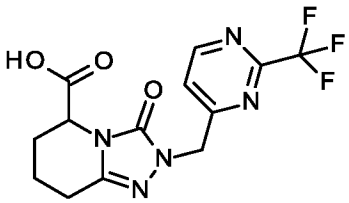
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 179

(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (49,5 мг, 139 мкмоль) заклада-ли у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (16,6 мг, 693 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну

суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 45,0 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

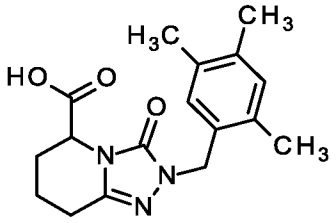
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 180

(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (198 мг, 601 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (72,0 мг, 3,01 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 189 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

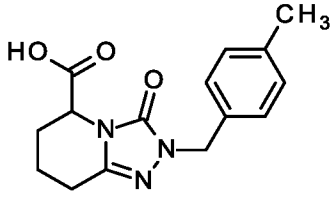
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 181

(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (1,05 г, 3,48 ммоль) закладали у ТГФ (29 мл) і додавали гідроксид літію (417 мг, 17,4 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 733 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Альтернативний синтез:

Трет-бутил-(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (2,65 г, 7,72 ммоль) розчиняли у дихлорметані (45 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (45 мл, 580 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок викладали у дихлорметан і змішували з водою. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 2,16 г (97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

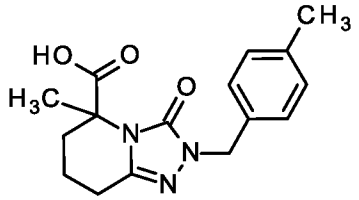
^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: 1,356 (0,56), 2,065 (0,43), 2,072 (0,54), 2,076 (0,79), 2,082 (0,79), 2,089 (0,76), 2,100 (0,41), 2,271 (8,20), 2,526 (0,56), 2,612 (0,50), 3,321 (0,68), 4,449 (0,65), 4,458 (1,21), 4,468 (0,62), 4,770 (2,95), 7,128 (16,00).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

Проміжний продукт 182

(5RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота (рацемат)

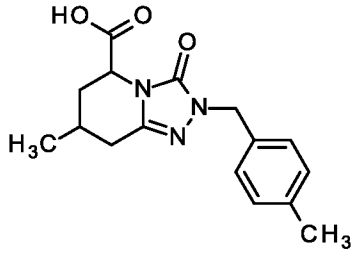


Метил-(5RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (32,0 мг, 101 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) і додавали гідроксид літію (12,1 мг, 507 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після 72 годин перемішування при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 30,0 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 183

(5RS,7RS)-7-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



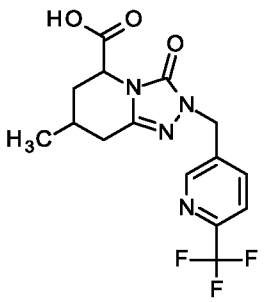
Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (150 мг, 592 мкмоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (289 мг, 888 мкмоль) і 1-(бром-метил)-4-метилбензол (115 мг, 622 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок розчиняли у дихлорметані (5 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,5 мл). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 120 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,53), 0,008 (0,47), 1,004 (3,87), 1,021 (4,00), 1,438 (0,57), 1,471 (0,61), 1,785 (0,92), 1,861 (0,40), 2,133 (0,60), 2,162 (0,50), 2,174 (0,69), 2,202 (0,57), 2,244 (0,44), 2,270 (10,91), 2,602 (0,51), 2,609 (0,51), 2,642 (0,45), 2,649 (0,43), 4,233 (0,46), 4,249 (0,53), 4,258 (0,53), 4,275 (0,45), 4,746 (5,02), 4,780 (0,47), 4,795 (0,45), 7,132 (16,00).

Проміжний продукт 184

(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



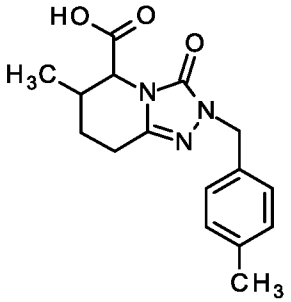
Трет-бутил-(5S,7S)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (383 мг, 929 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (5,0 мл, 65 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 2,5 години при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок розчиняли у дихлорметані і промивали водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, насичували хлоридом натрію і ще раз екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 325 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (4,92), 0,008 (2,52), 1,015 (15,45), 1,032 (15,37), 1,237 (0,63), 1,324 (0,45), 1,407 (3,53), 1,444 (1,27), 1,471 (2,46), 1,499 (1,90), 1,504 (2,44), 1,532 (1,40), 1,920 (1,12), 1,927 (1,22), 1,936 (1,30), 1,946 (1,16), 1,954 (1,10), 2,181 (2,72), 2,209 (2,30), 2,221 (3,18), 2,250 (3,93), 2,265 (1,63), 2,282 (1,40), 2,298 (1,26), 2,328 (0,46), 2,519 (2,23), 2,524 (2,06), 2,637 (2,03), 2,643 (2,06), 2,673 (1,93), 2,683 (1,64), 3,566 (1,59), 3,686 (0,42), 4,306 (2,98), 4,322 (3,48), 4,332 (3,20), 4,348 (2,66), 4,835 (1,62), 5,016 (16,00), 5,040 (0,46), 5,754 (1,60), 7,899 (2,66), 7,918 (9,08), 7,919 (8,98), 7,931 (5,18), 7,936 (4,87), 7,952 (1,45), 7,956 (1,45), 8,670 (5,04).

Проміжний продукт 185

(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

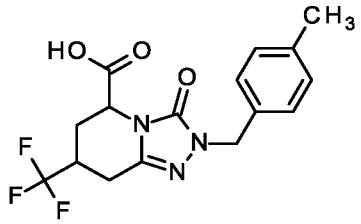


Етил-(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (108 мг, 328 мкмоль) закладали у ТГФ (1,5 мл) і додавали гідроксид літію (19,6 мг, 820 мкмоль), розчинений у воді (750 мкл). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію і 1N водним розчином соляної кислоти. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 95,3 мг (чистота 67 %, 65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 8): R_t = 1,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 186

(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

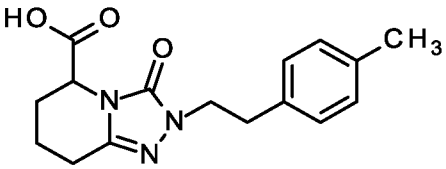


Етил-(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (102 мг, 265 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) і додавали гідроксид літію (15,9 мг, 663 мкмоль), розчинений у воді (500 мкл). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію і сумішшю дихлорметан/і-пропанол 1/5. Органічну фазу відокремлювали і двічі екстрагували водну фазу сумішшю дихлорметан/і-пропанол 1/5. Водну фазу змішували із 1N водним розчином соляної кислоти і тричі екстрагували сумішшю дихлорметан/ і-пропанол 1/5. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 98 мг (чистота 82 %, 83 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 356 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 187

(5RS)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



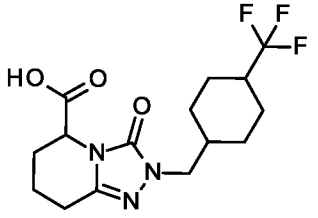
Метил-(5RS)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (рацемат) (90,0 мг, 285 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (34,2 мг, 1,43 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 82,0 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,27 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,41), -0,008 (3,22), 0,008 (2,98), 0,146 (0,44), 1,908 (1,11), 1,988 (0,63), 2,071 (0,92), 2,256 (9,10), 2,327 (0,53), 2,523 (1,85), 2,580 (0,53), 2,643 (0,69), 2,674 (0,63), 2,862 (1,04), 2,881 (2,28), 2,900 (1,16), 3,765 (0,63), 3,783 (1,52), 3,803 (1,33), 3,823 (0,53), 4,389 (0,63), 4,400 (1,22), 4,413 (0,61), 7,084 (16,00), 13,178 (0,58).

Проміжний продукт 188

(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



До розчину трет-бутил-(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (465 мг, 1,15 ммоль) у 20 мл дихлорметану 2,0 мл (26 ммоль) трифтороцтової кислоти додавали і вихідну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні за допомогою 3N натрієвого лугу встановлювали значення pH = 3, розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Одержали 327 мг (82 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку (в формі рацемічної

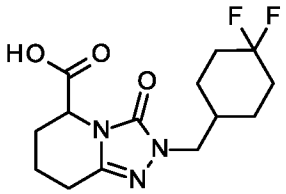
суміші цис- і транс-ізомерів), яку в такій формі піддавали подальшому перетворенню.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,44), -0,008 (12,24), 0,008 (10,19), 0,146 (1,37), 1,007 (1,88), 1,038 (2,38), 1,061 (1,44), 1,149 (2,53), 1,189 (2,71), 1,220 (2,78), 1,253 (1,77), 1,284 (0,94), 1,395 (6,68), 1,405 (3,32), 1,412 (2,20), 1,479 (7,12), 1,498 (9,86), 1,508 (5,85), 1,521 (7,22), 1,531 (5,74), 1,546 (5,89), 1,561 (4,66), 1,571 (3,61), 1,586 (4,88), 1,595 (5,96), 1,605 (8,52), 1,617 (7,01), 1,624 (7,77), 1,643 (10,76), 1,676 (4,01), 1,804 (3,29), 1,816 (3,72), 1,828 (4,80), 1,859 (3,65), 1,900 (1,95), 2,079 (7,58), 2,088 (6,79), 2,100 (3,68), 2,332 (2,09), 2,366 (1,91), 2,569 (2,93), 2,583 (2,20), 2,619 (2,31), 2,630 (4,01), 2,642 (2,53), 2,670 (2,74), 2,710 (1,48), 3,289 (7,19), 3,427 (2,74), 3,443 (2,85), 3,457 (3,97), 3,462 (4,19), 3,474 (4,19), 3,501 (1,12), 3,519 (0,98), 3,563 (16,00), 3,581 (15,67), 3,609 (3,14), 3,622 (3,61), 3,628 (3,40), 3,642 (3,11), 3,678 (0,61), 4,412 (2,13), 4,424 (5,53), 4,435 (5,16), 4,447 (1,95), 13,170 (3,58).

Проміжний продукт 189

(5RS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат)



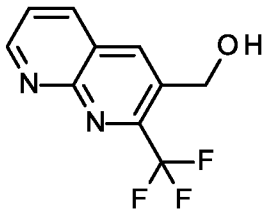
До розчину трет-бутил-(5S)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилату (рацемат) (41,2 мг, 111 мкмоль) у 2,0 мл дихлорметану додавали 90 мкл (1,2 ммоль) трифтороцтової кислоти і перемішували вихідну суміш протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після цього ще раз додавали 120 мкл (1,6 ммоль) трифтороцтової кислоти і продовжували перемішування протягом ночі (контроль перетворення методом ВЕРХ). Для обробки за допомогою 3N NaOH встановлювали значення pH = 3 із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні, розбавляли сумішшю дихлорметан/вода і екстрагували. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 30,5 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,97), -0,008 (16,00), 0,008 (14,35), 0,146 (1,78), 1,227 (3,20), 1,396 (2,42), 1,515 (1,65), 1,694 (4,48), 1,806 (4,07), 1,975 (2,74), 2,085 (5,12), 2,327 (1,51), 2,366 (1,46), 2,558 (3,84), 2,571 (3,06), 2,634 (3,25), 2,675 (2,51), 2,709 (1,46), 3,286 (9,65), 3,523 (12,53), 3,541 (12,48), 4,417 (3,20), 4,428 (6,13), 4,441 (3,25), 5,754 (1,60), 13,179 (2,88).

Проміжний продукт 190

[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метанол



Етил-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 3,70 ммоль) розчиня-ли у ТГФ (25 мл) і при температурі -20 °С додавали гідрид літію-амонію (1,9 мл, 2,4 М, 4,4 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 2 годин при температурі -20 °С змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію і видаляли ТГФ у вакуумі. Залишок змішували з етилацетатом і водою. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 230 мг (26 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

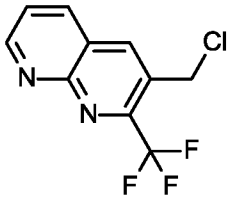
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,86), -0,008 (7,77), 0,008 (6,74), 0,146 (0,86), 2,328 (1,09), 2,367 (0,80), 2,524 (3,56), 2,671 (1,18), 2,711 (0,95), 4,852 (0,43), 4,876 (15,05), 4,890

(15,34), 4,923 (0,52), 5,824 (7,51), 5,838 (15,34), 5,852 (7,14), 7,791 (8,06), 7,801 (8,32), 7,811 (8,49), 7,822 (8,66), 8,679 (8,49), 8,684 (8,66), 8,700 (8,63), 8,704 (8,17), 8,868 (16,00), 9,204 (7,51), 9,209 (7,68), 9,214 (7,80), 9,219 (7,23).

Проміжний продукт 191

3-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин

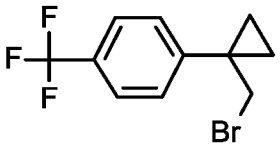


[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метанол (46,0 мг, 202 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (910 мкл) і при температурі 0 °С змішували з тіонілдихлоридом (29 мкл, 400 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, а потім видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 46,0 мг (93 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,81), 0,008 (1,26), 2,330 (0,40), 2,521 (1,58), 2,526 (1,33), 2,672 (0,57), 2,712 (0,43), 5,126 (16,00), 5,177 (0,78), 5,756 (1,49), 7,026 (0,49), 7,041 (0,66), 7,059 (0,57), 7,853 (3,44), 7,863 (3,55), 7,873 (3,64), 7,883 (3,67), 8,038 (0,42), 8,676 (3,22), 8,681 (3,30), 8,697 (3,06), 8,701 (3,04), 8,995 (9,01), 9,278 (3,59), 9,283 (3,64), 9,288 (3,68), 9,293 (3,40).

Проміжний продукт 192

1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-(трифторметил)бензол

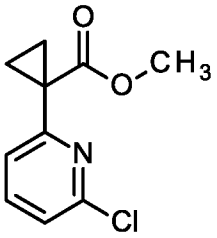


{1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метанол (350 мг, 1,62 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при температурі 0 °С додавали N,N-діізопропілетиламін (560 мкл, 3,2 ммоль) і дибром(трифеніл)фосфоран (854 мг, чистота 96 %, 1,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і знову змішували із дибром(трифеніл)фосфораном (854 мг, чистота 96 %, 1,94 ммоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, дихлорметан/етилацетат). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 110 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,129 (1,56), 1,136 (1,65), 1,144 (4,59), 1,148 (5,92), 1,157 (3,27), 1,169 (1,19), 1,191 (1,17), 1,202 (3,09), 1,212 (5,74), 1,223 (1,45), 1,231 (1,56), 1,360 (1,16), 1,397 (5,40), 3,915 (16,00), 4,783 (0,41), 7,540 (4,22), 7,561 (5,81), 7,664 (5,75), 7,685 (4,22).

Проміжний продукт 193

Метил-1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксилат



1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропанкарбонову кислоту (1,00 г, 5,06 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл) і додавали сірчану кислоту (54 мкл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 60 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 947 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

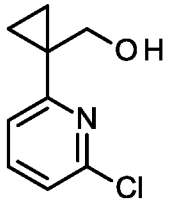
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 212 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,394 (4,13), 1,405 (10,89), 1,414 (14,44), 1,422 (6,17),

1,461 (0,81), 1,484 (0,89), 1,521 (6,34), 1,530 (14,64), 1,539 (10,67), 1,550 (4,00), 2,732 (1,03), 2,892 (1,17), 3,314 (16,00), 3,798 (0,65), 7,384 (6,75), 7,404 (7,47), 7,558 (7,35), 7,577 (8,61), 7,803 (5,32), 7,823 (9,19), 7,842 (4,27).

Проміжний продукт 194

[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метанол



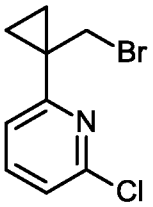
Метил-1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксилат (947 мг, 4,47 ммоль) розчиня-ли у ТГФ (15 мл) і при температурі -78 °С додавали гідрид літію-амонію (2,2 мл, 2,4 М, 5,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і потім змішували з насиченим водним розчином хлориду амонію. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок змішували з етилацетатом і водою. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 603 мг (чистота 92 %, 68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 184 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,918 (3,81), 0,928 (11,67), 0,933 (14,82), 0,980 (0,54), 1,021 (0,57), 1,058 (5,57), 1,066 (13,62), 1,072 (13,58), 1,082 (4,20), 1,358 (0,67), 1,663 (3,18), 3,718 (15,53), 3,732 (16,00), 4,787 (4,36), 4,800 (8,73), 4,814 (4,16), 7,229 (5,90), 7,248 (6,45), 7,495 (6,83), 7,515 (8,03), 7,695 (0,49), 7,725 (3,88), 7,744 (6,81), 7,764 (3,12), 7,853 (0,40), 9,297 (0,99).

Проміжний продукт 195

2-[1-(бромметил)циклопропіл]-6-хлорпіридин

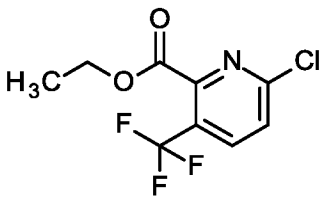


[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метанол (300 мг, 1,63 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і N,N-діізопропілетиламіні (570 мкл, 3,3 ммоль) і при температурі 0 °С додавали дибром(трифеніл)фосфоран (862 мг, чистота 96 %, 1,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, дихлорметан/етилацетат). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 141 мг (34 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

ГХ-МС (Метод 2): R_t = 5,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 213 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 196

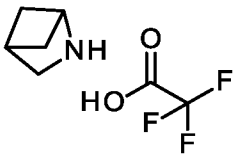
Етил-6-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат



6-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота (2,50 г, 11,1 ммоль) розчиняли в етанолі (29 мл), додавали сірчану кислоту (710 мкл, 13 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі зі зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 2,24 г (чистота 88 %, 70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, і безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

Проміжний продукт 197

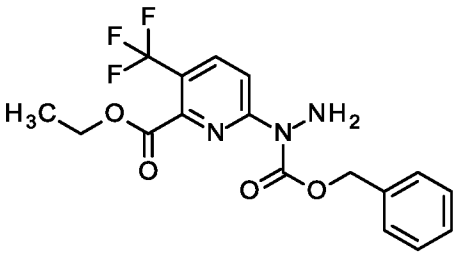
3-азабіцикло[2,1,1]гексан-трифтороцтова кислота



Трет-бутил-2-азабіцикло[2,1,1]гексан-2-карбоксилат (70,0 мг, 382 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (590 мкл, 7,6 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали сполуку, зазначену в заголовку. Сполуку безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

Проміжний продукт 198

Етил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат

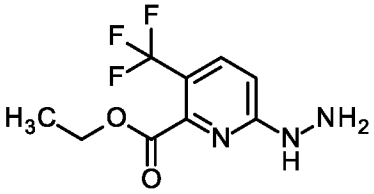


В атмосфері аргону етил-6-хлор-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (2,24 г, чистота 88 %, 7,77 ммоль) і бензил-гідразинкарбоксилат (1,42 г, 8,55 ммоль) розчиняли у толуолі (20 мл), і додавали комплекс трис(дибензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (402 мг, 389 мкмоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (441 мг, 777 мкмоль) і карбонат цезію (3,04 г, 9,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі 80°C і потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: ізократичний режим, етилацетат/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,80 г (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 199

Етил-6-гідразино-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат

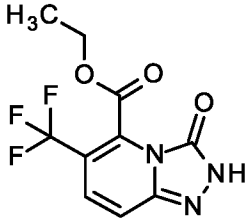


Етил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (1,80 г, 4,69 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і піддавали перетворенню із застосуванням апаратури для гідрування (H-Cube®, Pd/C, 10 % паладію, 1 бар, 50 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв.). Одержали 1,03 г (88 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 200

Етил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбокси-лат



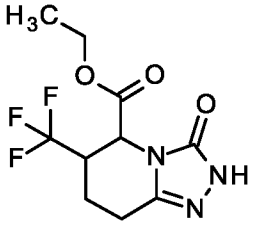
Етил-6-гідразино-3-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (1,11 г, 4,45 ммоль) закла-дали у ТГФ (15 мл) і змішували із ди-1H-імідазол-1-іл-метаноном (866 мг, 5,34 ммоль). Реакційну суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою та дихлорметаном і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 1,22 г (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 276 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 201

Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

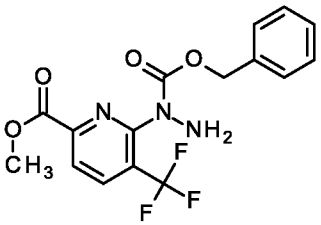


Етил-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбокси-лат (1,22 г, 4,45 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і піддавали перетворенню із застосуванням апаратури для гідрування (H-Cube®, Pd/C, 10 % паладію, 1 бар, 80 °C, швидкість потоку: 1 мл/хв.). Одержали 1,24 г (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 280 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 202

Метил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-5-(трифторметил)піридин-2-карбокси-лат



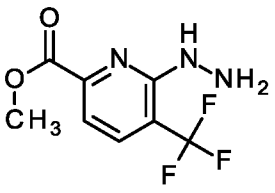
Метил-6-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (3,00 г, 12,5 ммоль), бензил-гідразинкарбоксилат (2,29 г, 13,8 ммоль), і трис(дибензиліденацетон)дипаладій (573 мг, 626 мкмоль) в атмосфері аргону суспендували у толуолі (60 мл). Додавали 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (694 мг, 1,25 ммоль) і карбонат цезію (4,90 г, 15,0 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 3 годин при температурі 80 °C. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом та відокремлювали органічну фазу, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: циклогексан/етилацетат 9/1, 0/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,87 г (чистота 86 %, 35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIneg): m/z = 368 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (1,19), 0,006 (0,87), 1,160 (2,79), 1,174 (5,66), 1,189 (2,80), 1,398 (1,98), 1,988 (10,25), 2,518 (0,42), 3,038 (0,55), 3,051 (0,56), 3,852 (16,00), 4,008 (0,77), 4,022 (2,29), 4,037 (2,24), 4,051 (0,73), 4,484 (1,47), 4,496 (1,51), 4,998 (0,87), 5,036 (1,06), 5,085 (0,93), 5,125 (7,85), 5,134 (1,18), 5,146 (1,34), 5,157 (0,63), 7,107 (0,52), 7,195 (0,84), 7,221 (0,64), 7,232 (0,48), 7,238 (0,48), 7,271 (0,56), 7,287 (0,79), 7,309 (5,08), 7,316 (2,18), 7,319 (2,37), 7,326 (1,95), 7,340 (1,80), 7,364 (2,08), 7,380 (3,95), 7,394 (6,93), 7,409 (1,97), 7,416 (1,42), 7,422 (1,02), 7,482 (1,90), 7,498 (2,13), 7,532 (0,42), 8,085 (2,06), 8,101 (1,89), 8,765 (2,66), 8,849 (0,45), 9,009 (0,47), 9,367 (2,77).

Проміжний продукт 203

Метил-6-гідразино-5-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат



Метил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-5-(трифторметил)піридин-2-карбокси-лат

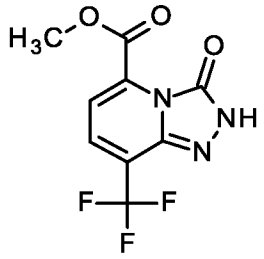
(1,87 г, чистота 86 %, 4,35 ммоль) і паладій на вугіллі (100 мг, 10 % паладію) в атмосфері аргону суспендували у метанолі (100 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Реакційну суміш фільтрували крізь целіт і додатково промивали метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі і одержали 1,09 г (чистота 75 %, 80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 3,849 (0,45), 3,875 (16,00), 4,491 (0,97), 4,590 (0,43), 7,244 (0,61), 7,260 (0,47), 7,277 (0,47), 7,291 (1,32), 7,308 (3,01), 7,326 (2,14), 7,956 (2,10), 7,975 (2,01), 8,058 (1,29).

Проміжний продукт 204

Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лат

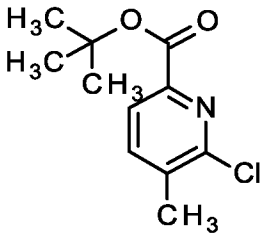


Метил-6-гідразино-5-(трифторметил)піридин-2-карбоксилат (1,09 г, чистота 75 %, 3,48 ммоль) розчиняли у ТГФ (30 мл) і, перемішуючи, при кімнатній температурі додавали 1,1-карбонілдіімідазол (1,01 г, 6,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, органічну фазу відокремлювали, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Одержали 1,38 г (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,07 хв.; МС (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 205

Трет-бутил-6-хлор-5-метилпіридин-2-карбоксилат

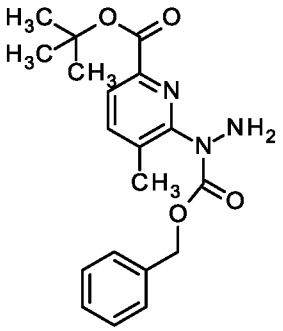


6-хлор-5-метилпіридин-2-карбонову кислоту (2,10 г, 12,2 ммоль) розчиняли у піридині (8,4 мл) і трет-бутанолі (42 мл, 440 ммоль) та змішували із 4-метилбензолсульфоніл-хлоридом (4,67 г, 24,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі та розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 2,50 г (> 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,552 (16,00), 7,901 (0,52), 7,920 (1,04), 7,959 (0,77), 7,978 (0,43).

Проміжний продукт 206

Трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-5-метилпіридин-2-карбоксилат



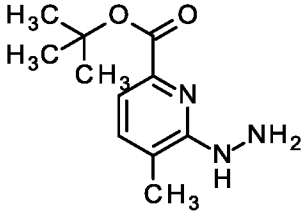
В атмосфері аргону трет-бутил-6-хлор-5-метилпіридин-2-карбоксилат (2,50 г, 11,0 ммоль) і бензил-гідразинкарбоксилат (3,28 г, 19,8 ммоль) розчиняли у толуолі (50 мл), і додавали комплекс трис(дибензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (568 мг, 549 мкмоль), карбонат цезію (4,29 г, 13,2 ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (609 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при температурі 80°C і змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: ізократичний режим, етилацетат/циклогексан 30/70). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,81 г (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,514 (16,00), 2,157 (1,85), 5,112 (1,13), 7,292 (0,85), 7,310 (1,16), 7,377 (0,57), 7,396 (0,48), 7,408 (0,70), 7,446 (0,50), 8,196 (0,45), 9,097 (0,44).

Проміжний продукт 207

Трет-бутил-6-гідразино-5-метилпіридин-2-карбоксилат



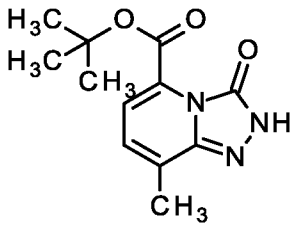
В атмосфері аргону паладій на вугіллі (195 мг, 10 % паладію) закладали в реактор і додавали трет-бутил-6-{1-[(бензилокси)карбоніл]гідразино}-5-метилпіридин-2-карбоксилат (1,30 г, 3,64 ммоль) у метанолі (60 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 бар). Суспензію розбавляли метанолом, фільтрували крізь кізельгур і додатково промивали метанолом. Розчинник видаляли у вакуумі і одержали 837 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,527 (16,00), 1,548 (1,20), 2,080 (4,20), 4,258 (1,00), 7,174 (0,76), 7,193 (0,93), 7,343 (0,70), 7,361 (0,59), 7,420 (0,64).

Проміжний продукт 208

Трет-бутил-8-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-6-гідразино-5-метилпіридин-2-карбоксилат (1,18 г, 5,27 ммоль) розчиня-ли у ТГФ (100 мл) і, перемішуючи, при кімнатній температурі додавали 1,1-карбоніл-діімідазол (1,03 г, 6,32 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 1,5 години зі зворотним холодильником. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом та підлужували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок

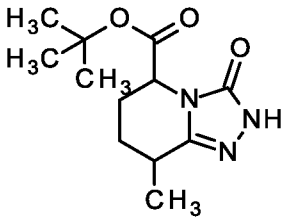
очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: циклогексан/етилацетат від 70/30 до 50/50). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 800 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; MS (ESIneg): m/z = 248 $[M-H]^-$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,529 (16,00), 2,245 (3,28), 6,683 (0,78), 6,700 (0,88), 6,940 (0,50), 6,943 (0,51), 6,957 (0,46), 6,960 (0,46), 12,505 (0,46).

Проміжний продукт 209

Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



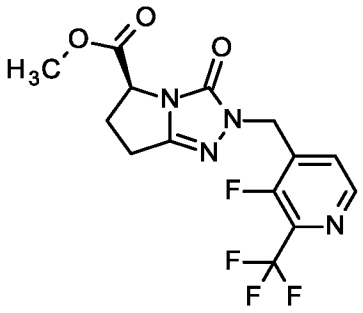
Трет-бутил-8-метил-3-оксо-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (200 мг, 802 мкмоль) і паладій на вугіллі (40 мг, 10 % паладію) суспендували у метанолі (12 мл) та перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі в атмосфері водню (3 бар). Реакційну суміш фільтрували крізь кізельгур і промивали сумішшю дихлорметан/метанол 9/1. Фільтрат концентрували, а залишок перемішували з етилацетатом протягом 30 хв., потім фільтрували і висушували. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 150 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, в формі суміші діастереомерів.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 254 $[M]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,184 (2,53), 1,201 (2,50), 1,396 (16,00), 1,409 (0,40), 2,096 (0,48), 2,103 (0,44), 2,108 (0,52), 4,363 (0,46), 11,396 (0,58).

Проміжний продукт 210

Метил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетра-гідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат

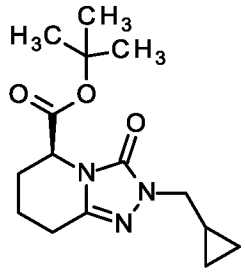


Метил-(5S)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (150 мг, 819 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,2 мл). Після цього додавали карбонат цезію (400 мг, 1,23 ммоль) і 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридингідрохлорид (231 мг, 860 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали воду і етилацетат. Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 318 мг (чистота 75 %, 81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 211

Трет-бутил-(5S)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



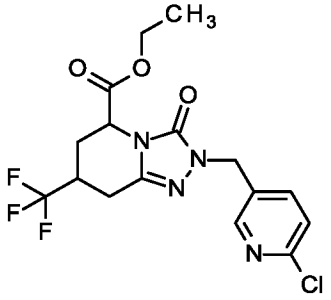
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (150 мг, 627 мкмоль) закладали в ацетонітрил (9,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (633 мг, 1,94 ммоль) і (бромметил)циклопропан (130 мкл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом вихідних при кімнатній температурі концентрували у вакуумі. До залишку додавали воду та етилацетат. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 175 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,261 (0,23), 0,273 (0,89), 0,286 (0,95), 0,298 (0,30), 0,323 (0,07), 0,427 (0,26), 0,437 (0,75), 0,441 (0,75), 0,457 (0,80), 0,461 (0,73), 0,472 (0,20), 0,527 (0,08), 0,545 (0,08), 1,055 (0,19), 1,072 (0,29), 1,091 (0,18), 1,241 (0,08), 1,402 (16,00), 1,416 (1,49), 1,491 (0,17), 1,526 (0,18), 1,558 (0,11), 1,807 (0,21), 1,830 (0,18), 1,841 (0,19), 1,988 (0,08), 2,048 (0,56), 2,060 (0,53), 2,070 (0,37), 2,082 (0,20), 2,089 (0,20), 2,097 (0,19), 2,500 (5,48), 2,565 (0,30), 2,578 (0,30), 2,592 (0,24), 2,628 (0,24), 2,639 (0,41), 2,651 (0,25), 2,670 (0,16), 2,681 (0,19), 3,485 (1,60), 3,502 (1,57), 4,379 (0,39), 4,389 (0,43), 4,394 (0,55), 4,404 (0,39).

Проміжний продукт 212

Етил-(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



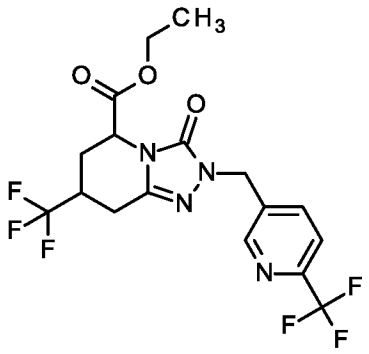
Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (1,07 г, 3,83 ммоль) закладали в ацетонітрил (40 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,87 г, 5,75 ммоль) і 2-хлор-5-(хлорметил)піридин (652 мг, 4,02 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі фільтрували і додавали етилацетат. Фільтрат промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 7/1, 0/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 604 мг (чистота 89 %, 34 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,54), 0,008 (1,04), 1,164 (7,65), 1,182 (16,00), 1,194 (4,45), 1,199 (8,79), 1,212 (7,15), 1,229 (3,56), 1,305 (0,41), 1,398 (0,87), 1,797 (0,72), 1,828 (0,72), 1,988 (0,50), 2,256 (0,50), 2,275 (1,17), 2,291 (1,41), 2,304 (1,85), 2,318 (3,16), 2,346 (0,60), 2,523 (2,04), 2,678 (1,08), 2,708 (2,69), 2,743 (2,49), 2,760 (1,08), 2,768 (1,27), 2,778 (1,30), 2,808 (1,12), 2,881 (0,66), 2,887 (0,74), 2,921 (0,45), 2,927 (0,46), 2,952 (0,42), 2,978 (1,67), 3,008 (1,40), 3,059 (0,41), 4,114 (0,58), 4,132 (1,58), 4,141 (1,19), 4,150 (1,82), 4,159 (3,29), 4,168 (1,29), 4,177 (3,81), 4,191 (2,65), 4,196 (2,34), 4,208 (3,20), 4,215 (0,99), 4,226 (2,75), 4,235 (1,45), 4,243 (0,95), 4,252 (1,31), 4,270 (0,44), 4,509 (0,78), 4,524 (0,89), 4,537 (0,85), 4,551 (0,71), 4,816 (1,74), 4,822 (2,13), 4,829 (1,91), 4,836 (1,64), 4,910 (1,22), 4,922 (5,15), 4,950 (6,09), 4,959 (5,78), 4,999 (0,74), 5,754 (2,32), 7,521 (4,68), 7,541 (5,67), 7,713 (2,49), 7,719 (2,49), 7,734 (2,52), 7,740 (2,40), 7,751 (0,94), 7,758 (0,91), 8,315 (2,85), 8,321 (2,72), 8,333 (1,28), 8,339 (1,26).

Проміжний продукт 213

Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



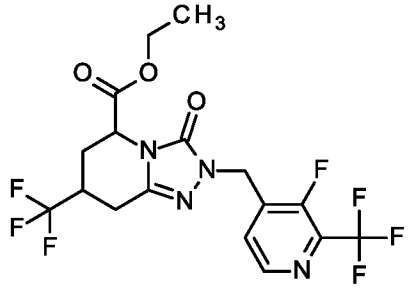
Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (570 мг, 2,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (998 мг, 3,06 ммоль) і 5-(хлор-метил)-2-(трифторметил)піридин (419 мг, 2,14 ммоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 4/5, 1/16) очищали. Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 809 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,17), 0,008 (1,20), 1,159 (7,54), 1,177 (16,00), 1,192 (8,78), 1,194 (10,17), 1,210 (11,69), 1,228 (5,67), 1,398 (1,08), 1,776 (0,63), 1,806 (1,30), 1,838 (1,33), 1,867 (0,70), 1,908 (3,87), 1,988 (2,50), 2,282 (0,98), 2,298 (1,11), 2,311 (1,39), 2,325 (3,55), 2,366 (0,86), 2,670 (0,70), 2,687 (0,82), 2,717 (2,44), 2,746 (2,57), 2,777 (1,52), 2,787 (1,81), 2,817 (1,77), 2,890 (1,01), 2,896 (1,24), 2,930 (0,63), 2,936 (0,70), 2,986 (1,71), 3,017 (1,46), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,117 (0,41), 4,135 (1,36), 4,144 (0,92), 4,152 (1,52), 4,161 (3,26), 4,176 (3,33), 4,181 (4,21), 4,194 (3,83), 4,199 (3,26), 4,211 (3,58), 4,217 (1,14), 4,229 (2,63), 4,238 (1,36), 4,247 (0,82), 4,256 (1,27), 4,274 (0,41), 4,521 (1,33), 4,536 (1,55), 4,549 (1,52), 4,563 (1,33), 4,831 (1,68), 4,838 (2,12), 4,853 (1,68), 4,931 (2,38), 5,036 (1,05), 5,048 (8,17), 5,077 (5,51), 5,087 (5,39), 5,127 (0,67), 7,913 (1,93), 7,933 (12,67), 7,950 (2,57), 7,954 (2,63), 7,974 (0,82), 8,661 (3,58), 8,679 (2,53).

Проміжний продукт 214

Етил-(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (500 мг, чистота 83 %, 1,49 ммоль) закладали в ацетонітрил (15 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,21 г, 3,72 ммоль) і гідрохлорид 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридину (420 мг, 1,56 ммоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 7/1, 1/16). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 440 мг (65 % від теор.

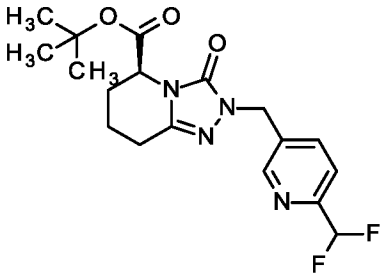
значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,05), 1,157 (4,28), 1,170 (8,73), 1,175 (8,65), 1,187 (16,00), 1,192 (6,64), 1,205 (7,99), 1,210 (4,00), 1,228 (1,75), 1,398 (2,75), 1,819 (0,47), 1,850 (0,50), 1,988 (13,53), 2,253 (0,43), 2,269 (0,50), 2,288 (1,23), 2,303 (1,42), 2,317 (1,87), 2,332 (3,90), 2,365 (0,95), 2,523 (2,37), 2,670 (0,46), 2,696 (0,97), 2,709 (0,48), 2,726 (2,59), 2,762 (2,99), 2,798 (1,01), 2,828 (0,73), 2,908 (0,46), 2,999 (2,03), 3,028 (1,70), 4,003 (1,18), 4,021 (3,36), 4,038 (3,28), 4,056 (1,09), 4,123 (0,48), 4,140 (1,43), 4,149 (1,10), 4,158 (1,74), 4,167 (2,84), 4,175 (1,44), 4,185 (2,86), 4,192 (1,17), 4,199 (1,96), 4,216 (2,83), 4,226 (0,79), 4,234 (2,59), 4,243 (1,39), 4,252 (0,88), 4,261 (1,25), 4,532 (0,48), 4,547 (0,51), 4,560 (0,50), 4,574 (0,43), 4,848 (2,48), 4,857 (2,20), 5,098 (2,28), 5,134 (12,28), 7,594 (1,95), 7,607 (3,49), 7,620 (1,88), 7,638 (0,47), 7,650 (0,81), 7,663 (0,44), 8,581 (4,60), 8,593 (4,39).

Проміжний продукт 215

Трет-бутил-(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

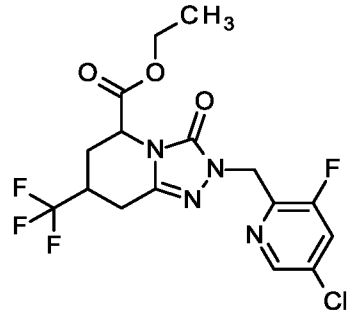


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (239 мг, 999 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (488 мг, 1,50 ммоль) і 5-(хлорметил)-2-(дифторметил)піридин (186 мг, 1,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Ще раз додавали карбонат цезію (326 мг, 999 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом та відокремлювали органічну фазу. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 395 мг (чистота 83 %, 86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 216

Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

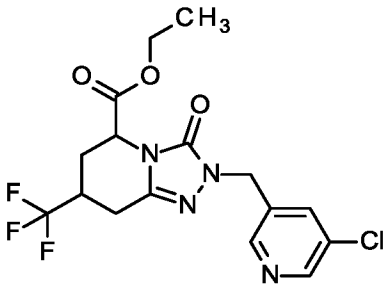


Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 358 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (175 мг, 537 мкмоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпіридин (67,7 мг, 376 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 135 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 217

Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

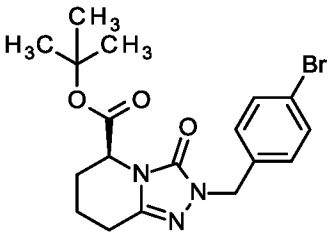


Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 358 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (175 мг, 537 мкмоль) і 3-хлор-5-(хлорметил)піридин (60,9 мг, 376 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 128 мг (72 % чистота, 64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 218

Трет-бутил-(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат

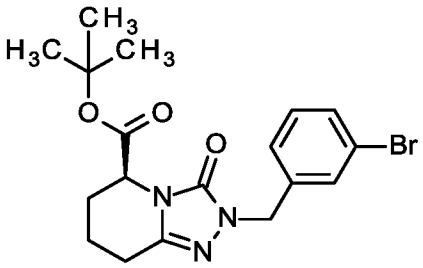


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (150 мг, 627 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (306 мг, 940 мкмоль) і 1-бром-4-(хлорметил)бензол (135 мг, 658 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 201 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 219

Трет-бутил-(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат



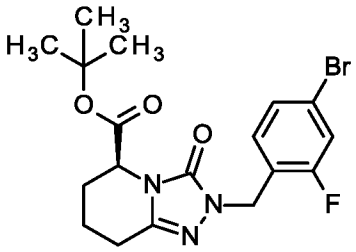
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (150 мг, 627 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (306 мг, 940 мкмоль) і 1-бром-3-(хлорметил)бензол (84 мкл, 660 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 256 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 220

Трет-бутил-(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-

а]піридин-5-карбоксилат



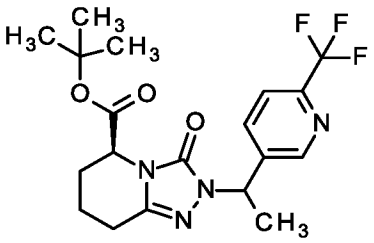
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (150 мг, 627 мкмоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (306 мг, 940 мкмоль) і 4-бром-1-(хлорметил)-2-фторбензол (147 мг, 658 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 4-бром-1-(хлорметил)-2-фторбензол (30 мг, 132 мкмоль) і карбонат цезію (41 мг, 125 мкмоль) і перемішували протягом наступних 6 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат і промивали органічну фазу водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 19/1, 0/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 135 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,174 (0,09), -0,033 (0,69), -0,017 (0,63), 0,121 (0,08), 1,132 (0,07), 1,150 (0,14), 1,167 (0,07), 1,208 (0,08), 1,368 (16,00), 1,445 (0,17), 1,480 (0,18), 1,773 (0,20), 1,795 (0,17), 1,807 (0,17), 1,963 (0,26), 2,029 (0,55), 2,037 (0,48), 2,063 (0,18), 2,071 (0,16), 2,303 (0,07), 2,578 (0,22), 2,589 (0,38), 2,601 (0,24), 2,620 (0,13), 2,631 (0,19), 2,644 (0,16), 3,995 (0,06), 4,013 (0,06), 4,391 (0,38), 4,406 (0,58), 4,416 (0,37), 4,785 (0,08), 4,826 (1,67), 4,867 (0,08), 7,187 (0,37), 7,208 (0,80), 7,228 (0,46), 7,380 (0,50), 7,384 (0,51), 7,401 (0,41), 7,405 (0,42), 7,522 (0,46), 7,527 (0,43), 7,546 (0,47), 7,550 (0,44).

Проміжний продукт 221

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (ізомер 1)



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (201 мг, 840 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (410 мг, 1,26 ммоль) і 5-[(1RS)-1-бромметил]-2-(трифторметил)піридин (320 мг, чистота 70 %, 882 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 9/1, 0/1). Після розділення відокремили 86,9 мг (24 % від теор. значення) ізомера 1, який елюювали спочатку, і 97,7 мг (26 % від теор. значення) ізомера 2, який елюювали пізніше.

ізомер 1:

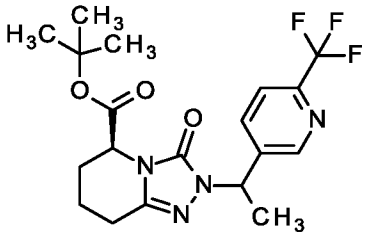
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,21), -0,024 (0,08), -0,008 (1,59), 0,008 (1,85), 0,146 (0,21), 1,301 (16,00), 1,382 (0,59), 1,398 (0,12), 1,405 (0,14), 1,457 (0,14), 1,467 (0,17), 1,479 (0,16), 1,489 (0,16), 1,501 (0,17), 1,514 (0,13), 1,527 (0,10), 1,686 (2,25), 1,703 (2,28), 1,820 (0,20), 1,831 (0,19), 1,842 (0,18), 1,852 (0,17), 1,864 (0,15), 1,988 (0,09), 2,057 (0,33), 2,067 (0,63), 2,080 (0,53), 2,099 (0,21), 2,107 (0,17), 2,322 (0,23), 2,327 (0,35), 2,332 (0,25), 2,366 (0,30), 2,522 (0,88), 2,557 (0,36), 2,562 (0,22), 2,572 (0,19), 2,587 (0,39), 2,602 (0,29), 2,614 (0,29), 2,627 (0,22), 2,665 (0,48), 2,669 (0,52), 2,674 (0,60), 2,687 (0,25), 2,710 (0,40), 2,718 (0,20), 2,731 (0,10), 4,432 (0,37), 4,446 (0,62), 4,456 (0,38), 5,520 (0,13), 5,536 (0,46), 5,554 (0,46), 5,572 (0,14), 7,906 (0,63), 7,927

(0,90), 8,015 (0,45), 8,019 (0,46), 8,040 (0,33), 8,699 (0,63), 8,703 (0,63).

Проміжний продукт 222

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (ізомер 2)



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (201 мг, 840 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Додавали карбонат цезію (410 мг, 1,26 ммоль) і 5-[(1RS)-1-бромметил]-2-(трифторметил)піридин (320 мг, чистота 70 %, 882 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 9/1, 0/1). Після розділення відокремили 86,9 мг (24 % від теор. значення) ізомера 1, який елюювали спочатку, і 97,7 мг (26 % від теор. значення) ізомера 2, який елюювали пізніше.

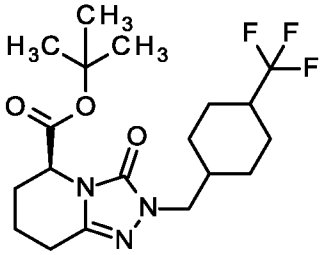
Ізомер 2:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,014 (0,28), 1,152 (0,06), 1,169 (0,13), 1,187 (0,06), 1,240 (0,07), 1,372 (0,22), 1,401 (16,00), 1,480 (0,16), 1,503 (0,17), 1,515 (0,18), 1,529 (0,13), 1,557 (0,09), 1,680 (2,33), 1,698 (2,34), 1,809 (0,19), 1,820 (0,18), 1,831 (0,17), 1,842 (0,17), 1,983 (0,16), 2,049 (0,56), 2,061 (0,46), 2,089 (0,16), 2,322 (0,06), 2,518 (0,24), 2,560 (0,34), 2,575 (0,24), 2,587 (0,25), 2,602 (0,20), 2,659 (0,23), 2,670 (0,39), 2,682 (0,22), 2,712 (0,19), 2,724 (0,10), 3,093 (0,08), 4,399 (0,37), 4,414 (0,62), 4,424 (0,36), 4,635 (0,06), 4,650 (0,07), 5,511 (0,14), 5,529 (0,53), 5,547 (0,48), 5,564 (0,14), 7,881 (0,67), 7,901 (0,90), 8,011 (0,48), 8,016 (0,48), 8,037 (0,36), 8,723 (0,69).

Проміжний продукт 223

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

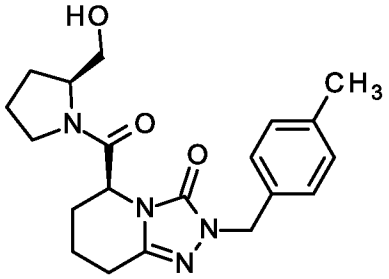


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (450 мг, 1,88 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,90 г, 5,83 ммоль) і цис/транс-1-(бромметил)-4-(трифторметил)цикло-гексан (660 мкл, 4,1 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Знову додавали цис/транс-1-(бромметил)-4-(трифторметил)циклогексан (660 мкл, 4,1 ммоль) і карбонат цезію (613 мг, 1,88 ммоль) та перемішували протягом вихідних. Реакційну суміш фільтрували і додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: дихлорметан/метанол 99/1, 9/1). Ще раз очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: циклогексан/етилацетат 11/1, 1/2). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 112 мг (14 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 224

(5S)-5-{[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



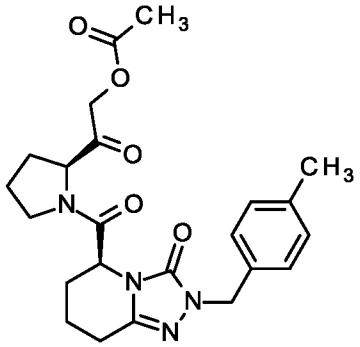
(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 348 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) і ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетил-амін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (2S)-піролідин-2-іл-метанол (41 мкл, 420 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом 1,5 години при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 83,1 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (12,83), 0,146 (1,58), 2,271 (2,57), 2,327 (2,72), 2,366 (2,42), 2,523 (7,55), 2,669 (2,57), 2,709 (2,42), 4,741 (1,13), 5,753 (3,40), 7,122 (1,66).

Проміжний продукт 225

2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-іл]-2-оксоетил-ацетат



Трет-бутил-(2S)-2-(ацетоксіацетил)піролідин-1-карбоксилат (189 мг, 696 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (1 мл) і змішували з трифтороцтовою кислотою (1 мл) та перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі, після чого леткі органічні сполуки видаляли у вакуумі. Вихідний продукт (2S)-2-(ацетоксіацетил)піролідину на наступній стадії безпосередньо піддавали подальшому перетворенню.

(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 348 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амін (64 мкл, 490 мкмоль) і продовжували перемішування при температурі 0 °С протягом 20 хвилин. (2S)-2-(ацетоксіацетил)піролідин (вихідний продукт) розчиняли у дихлорметані (1 мл) і при температурі 0 °С повільно краплями додавали до реакційної суміші, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (180 мкл, 1,0 ммоль). Через 5 хвилин видаляли розчинник у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 112 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

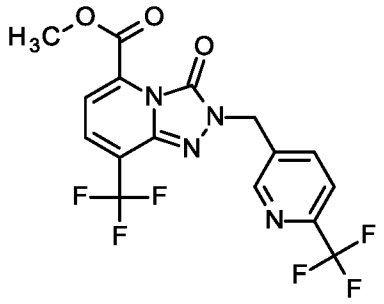
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,75), 0,008 (1,89), 1,580 (0,46), 1,594 (0,46), 1,726 (0,58), 1,759 (0,48), 1,799 (0,53), 1,814 (0,75), 1,832 (0,76), 1,847 (0,76), 1,862 (0,49), 1,912 (0,68), 1,928 (1,30), 1,947 (1,68), 1,960 (1,27), 2,040 (1,43), 2,080 (16,00), 2,096 (4,78), 2,100 (1,50), 2,162 (0,56), 2,183 (0,63), 2,193 (0,66), 2,214 (0,65), 2,269 (11,51), 2,323 (0,52), 2,327 (0,68), 2,366 (0,59), 2,518 (2,35), 2,523 (2,26), 2,567 (1,05), 2,580 (0,71), 2,669 (0,65), 2,710 (0,55), 3,575 (0,79), 3,582 (0,56), 3,599 (0,99), 3,617 (0,43), 3,690 (0,46), 3,750 (0,45), 3,766 (0,94), 3,783 (0,53), 3,791

(0,71), 4,545 (1,05), 4,559 (1,17), 4,566 (1,15), 4,581 (1,01), 4,733 (4,26), 4,766 (0,86), 4,774 (0,45), 4,809 (4,21), 4,822 (5,23), 4,830 (1,60), 4,840 (0,86), 4,865 (1,73), 4,951 (1,12), 4,995 (0,62), 7,093 (0,92), 7,114 (7,45), 7,120 (6,87), 7,141 (0,89).

Проміжний продукт 226

Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

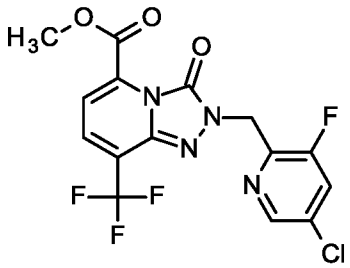


Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лат (50,0 мг, 191 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (93,6 мг, 287 мкмоль) і 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридин (39,3 мг, 201 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 86,9 мг (чистота 77 %, 83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 227

Метил-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



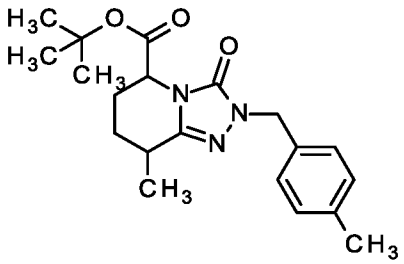
Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбокси-лат (150 мг, 574 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (281 мг, 862 мкмоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпіридин (109 мг, 603 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 7/1, 0/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 87,5 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,63), -0,008 (5,70), 0,008 (5,37), 0,146 (0,68), 1,157 (0,41), 1,175 (0,84), 1,398 (1,64), 1,988 (1,53), 2,327 (0,95), 2,670 (1,01), 3,847 (0,65), 3,901 (16,00), 5,334 (4,58), 5,338 (4,66), 6,984 (1,72), 7,001 (1,74), 7,780 (1,39), 7,798 (1,39), 8,146 (1,28), 8,151 (1,34), 8,170 (1,25), 8,175 (1,34), 8,481 (1,50), 8,484 (1,50).

Проміжний продукт 228

Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



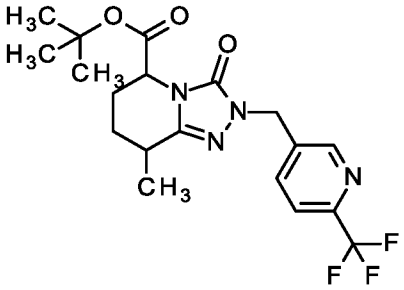
Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (33,4 мг, 132 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5 мл). Після цього додавали карбонат цезію (51,6 мг, 158 мкмоль) і 1-(бром-метил)-4-метилбензол (25,6 мг, 138 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, після цього додавали 1-(бромметил)-4-метилбензол (5 мг, 2,6 мкмоль) і продовжували перемішування протягом 2 годин. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 39,5 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку у формі суміші діастереомерів.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,06), 0,008 (0,92), 1,153 (0,40), 1,164 (2,69), 1,181 (2,84), 1,194 (0,43), 1,201 (0,63), 1,236 (0,88), 1,259 (0,60), 1,298 (0,42), 1,344 (0,64), 1,350 (0,72), 1,355 (1,41), 1,386 (16,00), 1,396 (3,32), 1,417 (0,68), 1,424 (0,49), 1,428 (0,55), 1,510 (0,69), 1,548 (0,87), 1,562 (0,66), 2,120 (0,63), 2,130 (0,54), 2,272 (5,05), 2,294 (0,49), 2,523 (0,91), 4,447 (0,54), 4,790 (1,10), 4,820 (1,08), 7,129 (6,94).

Проміжний продукт 229

Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



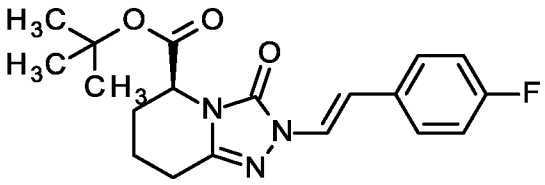
Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (503 мг, 1,98 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (970 мг, 2,98 ммоль) і 5-(бром-метил)-2-(трифторметил)піридин (500 мг, 2,08 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі перемішували протягом однієї години зі зворотним холодильником. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 854 мг (чистота 90 %, 94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, у формі суміші діастереомерів

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,00 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,157 (0,41), 1,177 (3,04), 1,194 (3,00), 1,367 (16,00), 1,548 (0,40), 1,988 (0,72), 2,135 (0,73), 2,145 (0,70), 2,154 (0,41), 4,466 (0,44), 4,475 (0,69), 4,487 (0,44), 5,067 (1,61), 5,074 (1,56), 7,926 (1,76), 8,659 (0,86).

Проміжний продукт 230

Трет-бутил-(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1)



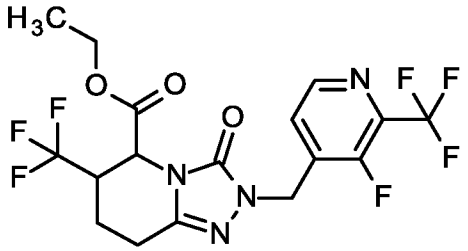
Молекулярне сито (4A°, 20,0 мг) і [(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]борну кислоту (139 мг, 836 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали триетиламін (120 мкл, 840 мкмоль), ацетат міді (II) (85,4 мг, 460 мкмоль), трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (100 мг, 418 мкмоль) і 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл-оксил (71,8 мг, 460 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 2N розчин аміаку в метанолі (50 мкл) і потім концентрували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат 7/1, 0/1). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,1 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,24), 0,008 (1,17), 1,014 (0,21), 1,098 (0,22), 1,423 (16,00), 1,864 (0,17), 1,872 (0,18), 2,086 (0,17), 2,097 (0,45), 2,107 (0,44), 2,120 (0,25), 2,134 (0,16), 2,141 (0,17), 2,323 (0,20), 2,327 (0,28), 2,332 (0,21), 2,366 (0,25), 2,523 (1,07), 2,636 (0,18), 2,665 (0,54), 2,669 (0,42), 2,674 (0,32), 2,679 (0,38), 2,691 (0,28), 2,710 (0,37), 2,738 (0,21), 2,750 (0,37), 2,762 (0,24), 2,792 (0,17), 4,502 (0,37), 4,511 (0,40), 4,517 (0,53), 4,526 (0,35), 6,753 (0,74), 6,789 (0,85), 7,121 (0,68), 7,143 (1,38), 7,165 (0,75), 7,393 (0,98), 7,429 (0,90), 7,543 (0,70), 7,557 (0,77), 7,565 (0,75), 7,574 (0,30), 7,579 (0,67).

Проміжний продукт 231

Етил-(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-6-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

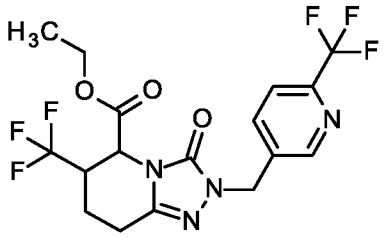


Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (400 мг, чистота 62 %, 888 мкмоль) закладали в ацетонітрил (6,2 мл). Після цього додавали карбонат цезію (579 мг, 1,78 ммоль) і 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридин (199 мг, 933 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 231 мг (чистота 73 %, 42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$ і R_t = 1,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 232

Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



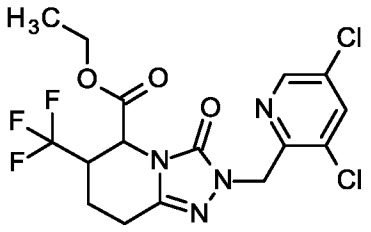
Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (250 мг, чистота 62 %, 555 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,9 мл). Після цього додавали карбонат цезію (362 мг, 1,11 ммоль) і 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридин (114 мг, 583 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 131 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$ і R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,37), -0,008 (13,25), 0,008 (11,69), 0,146 (1,37), 1,148 (3,00), 1,166 (6,37), 1,185 (9,50), 1,203 (16,00), 1,221 (7,63), 1,833 (0,50), 2,018 (2,69), 2,036 (2,06), 2,052 (0,94), 2,327 (2,19), 2,366 (2,31), 2,523 (6,81), 2,669 (2,50), 2,710 (3,06), 2,764 (1,19), 2,781 (1,88), 2,825 (0,94), 2,869 (0,63), 3,425 (1,00), 4,147 (1,44), 4,154 (1,56), 4,165 (1,62), 4,172 (1,62), 4,179 (2,50), 4,196 (7,44), 4,214 (7,37), 4,232 (2,31), 4,648 (4,00), 4,662 (3,87), 4,815 (1,50), 4,829 (1,62), 5,010 (0,63), 5,058 (9,50), 5,099 (0,69), 7,927 (14,25), 7,930 (11,12), 8,642 (1,69), 8,655 (3,81).

Проміжний продукт 233

Етил-(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



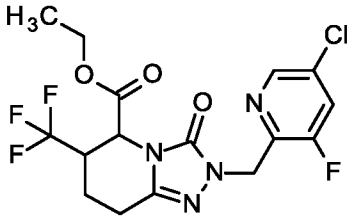
Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (566 мг, 2,03 ммоль) закладали в ацетонітрил (15 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,32 г, 4,05 ммоль) і 3,5-дихлор-2-(хлорметил)піридин (418 мг, 2,13 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 235 мг (чистота 86 %, 23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 8): R_t = 2,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$ і R_t = 2,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 1,168 (2,67), 1,185 (5,56), 1,201 (8,91), 1,219 (15,85), 1,237 (7,62), 1,831 (0,46), 1,850 (0,46), 2,013 (2,74), 2,028 (2,51), 2,045 (1,22), 2,073 (1,22), 2,327 (1,98), 2,366 (2,44), 2,523 (5,94), 2,621 (0,84), 2,648 (1,07), 2,669 (3,28), 2,710 (2,44), 2,754 (1,98), 2,771 (1,07), 2,797 (0,99), 3,416 (1,07), 4,144 (1,30), 4,155 (1,30), 4,161 (1,37), 4,178 (2,74), 4,195 (7,62), 4,213 (7,47), 4,231 (2,36), 4,616 (4,11), 4,629 (4,04), 4,805 (1,52), 4,819 (1,45), 5,007 (1,22), 5,047 (7,70), 5,055 (6,78), 5,060 (8,15), 5,100 (1,22), 8,259 (3,28), 8,264 (4,11), 8,557 (4,27), 8,562 (4,11).

Проміжний продукт 234

Етил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



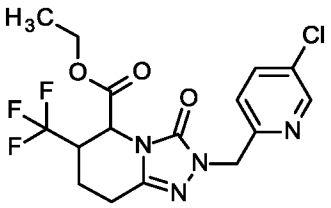
Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (432 мг, 1,55 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,01 г, 3,09 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпіридин (292 мг, 1,62 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 235 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (15,09), 0,146 (1,90), 1,164 (2,12), 1,182 (4,63), 1,198 (4,02), 1,216 (5,88), 1,234 (2,85), 2,005 (0,91), 2,020 (0,82), 2,037 (0,48), 2,073 (1,08), 2,327 (0,95), 2,366 (1,08), 2,523 (3,11), 2,617 (0,43), 2,665 (1,08), 2,669 (1,17), 2,674 (1,08), 2,710 (1,21), 2,733 (0,56), 2,747 (0,82), 2,763 (0,61), 2,822 (0,43), 4,133 (0,48), 4,143 (1,08), 4,150 (1,17), 4,161 (1,17), 4,168 (1,08), 4,175 (1,04), 4,192 (2,81), 4,210 (2,72), 4,228 (0,86), 4,607 (1,43), 4,620 (1,43), 4,793 (1,08), 4,807 (1,08), 5,008 (2,68), 5,017 (2,64), 8,104 (1,30), 8,129 (1,38), 8,476 (1,86).

Проміжний продукт 235

Етил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

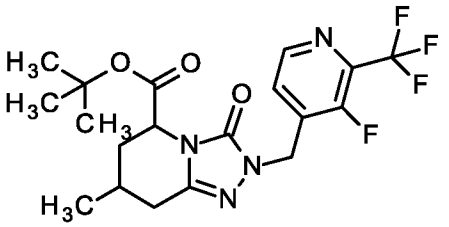


Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (400 мг, 1,43 ммоль) закладали в ацетонітрил (7,1 мл). Після цього додавали карбонат цезію (934 мг, 2,87 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)піридин (244 мг, 1,50 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 135 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$ і R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 236

Трет-бутил-(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



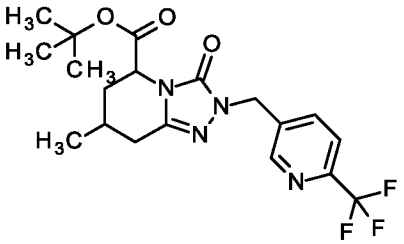
Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (300 мг, 1,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (965 мг, 2,96 ммоль) і 4-(хлор-метил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридин (266 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при температурі 60 °С змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 374 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,018 (2,06), 1,035 (2,12), 1,354 (5,48), 1,393 (0,48), 1,410 (16,00), 1,911 (0,98), 2,228 (0,46), 2,241 (0,62), 2,269 (0,49), 2,650 (0,42), 4,303 (0,47), 4,313 (0,45), 5,067 (1,13), 5,079 (1,12), 5,133 (0,72), 7,619 (0,77), 7,632 (0,57), 8,569 (0,89), 8,581 (0,89).

Проміжний продукт 237

Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



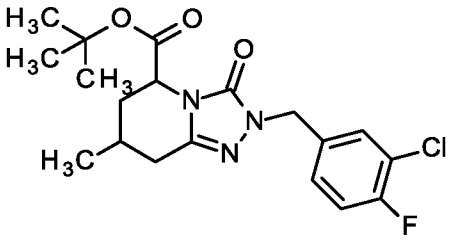
Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (247 мг, 975 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (794 мг, 2,44 ммоль) і 5-(хлор-метил)-2-(трифторметил)піридин (200 мг, 1,02 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при температурі 60 °С змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 274 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,011 (2,18), 1,028 (2,23), 1,337 (5,62), 1,385 (0,63), 1,406 (16,00), 1,905 (1,13), 2,217 (0,52), 2,230 (0,66), 2,258 (0,53), 2,641 (0,48), 4,279 (0,40), 4,295 (0,47), 4,305 (0,45), 5,019 (2,49), 5,077 (0,86), 7,921 (1,40), 7,931 (0,85), 7,936 (0,83), 8,667 (0,73).

Проміжний продукт 238

Трет-бутил-(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



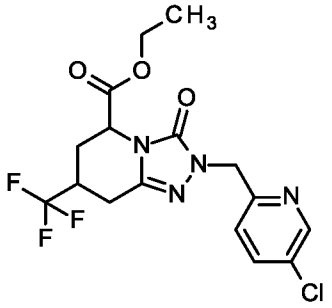
Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (300 мг, 1,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (965 мг, 2,96 ммоль) і 4-(бром-метил)-2-хлор-1-фторбензол (278 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 327 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,46), 1,011 (2,15), 1,027 (2,14), 1,348 (0,46), 1,381 (0,71), 1,411 (16,00), 2,186 (0,41), 2,214 (0,51), 2,227 (0,60), 2,255 (0,51), 4,275 (0,41), 4,291 (0,48), 4,302 (0,45), 4,834 (1,64), 7,376 (0,59), 7,399 (0,79), 7,421 (0,44), 7,448 (0,45), 7,453 (0,42), 7,466 (0,45).

Проміжний продукт 239

Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



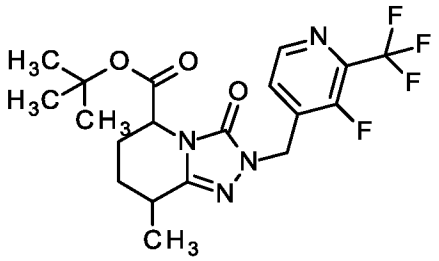
Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (500 мг, 1,70 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,39 г, 4,25 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)піридингідрохлорид (355 мг, 1,79 ммоль). Реакційну суміш після перемішу-вання протягом ночі концентрували до половинного об'єму і при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 248 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,41), 0,146 (0,41), 1,183 (4,99), 1,201 (15,06), 1,217 (16,00), 1,234 (6,56), 1,780 (0,75), 1,810 (1,63), 1,841 (1,78), 1,871 (0,84), 2,296 (0,77), 2,324 (2,75), 2,336 (2,13), 2,366 (0,42), 2,670 (0,49), 2,686 (0,67), 2,716 (1,72), 2,740 (1,79), 2,753 (1,97), 2,770 (1,78), 2,780 (2,11), 2,810 (2,19), 2,888 (1,32), 2,895 (1,52), 2,929 (0,83), 2,935 (0,84), 2,986 (1,41), 3,015 (1,12), 3,082 (0,72), 4,148 (0,92), 4,162 (2,00), 4,179 (5,57), 4,197 (5,43), 4,217 (2,69), 4,235 (1,82), 4,245 (0,93), 4,253 (0,62), 4,262 (0,85), 4,531 (1,67), 4,546 (1,90), 4,559 (1,81), 4,573 (1,61), 4,824 (1,22), 4,831 (1,64), 4,844 (1,28), 4,948 (11,83), 4,977 (9,93), 7,234 (2,72), 7,256 (2,91), 7,271 (3,45), 7,292 (3,70), 7,929 (3,74), 7,935 (3,92), 7,949 (3,59), 7,956 (3,73), 8,579 (4,25), 8,584 (4,25).

Проміжний продукт 240

Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

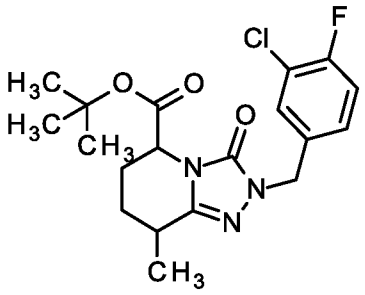


Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (300 мг, 1,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (424 мг, 1,30 ммоль) і 4-(хлор-метил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридин (266 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 456 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 2,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M-H]^+$

Проміжний продукт 241

Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

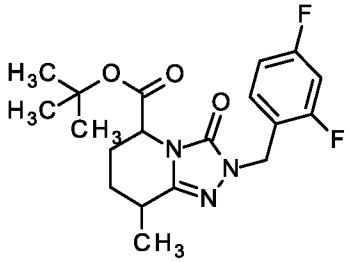


Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (300 мг, 1,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (772 мг, 2,37 ммоль) і 2-хлор-4-(хлорметил)-1-фторбензол (223 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 450 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = ,08 хв.; МС (ESIpos): m/z = 340 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 242

Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



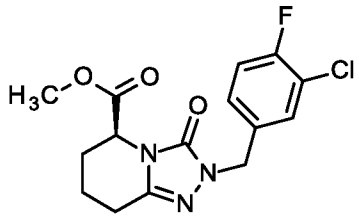
трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (300 мг, 1,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (772 мг, 2,37 ммоль) і 1-(хлор-метил)-2,4-дифторбензол (202 мг, 1,24 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при

кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 400 мг (чистота 84 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 243

Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

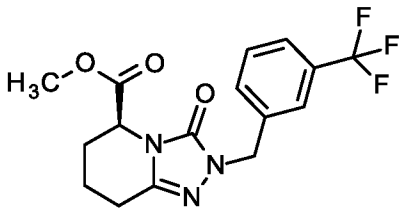


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (110 мг, 559 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл, 38 ммоль). Після цього додавали карбонат цезію (273 мг, 838 мкмоль) і 2-хлор-4-(хлорметил)-1-фторбензол (105 мг, 587 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі зі зворотним холодильником змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 58,5 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 244

Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



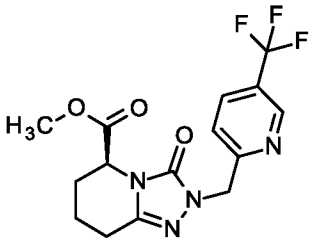
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (300 мг, 1,52 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (744 мг, 2,28 ммоль) і 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (382 мг, 1,60 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі зі зворотним холодильником змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 345 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,196 (2,01), 1,212 (3,72), 1,226 (2,33), 1,502 (0,44), 1,530 (0,49), 1,802 (0,57), 1,826 (0,49), 1,835 (0,51), 2,078 (0,89), 2,093 (0,89), 2,120 (0,57), 2,131 (0,51), 2,139 (0,55), 2,147 (0,53), 2,328 (0,59), 2,562 (1,35), 2,577 (0,99), 2,589 (0,99), 2,603 (0,80), 2,629 (0,74), 2,641 (1,31), 2,653 (0,76), 2,671 (1,02), 2,711 (0,51), 2,891 (0,42), 3,702 (16,00), 4,622 (1,08), 4,631 (1,23), 4,637 (1,44), 4,647 (1,10), 4,960 (4,25), 4,965 (4,25), 7,101 (5,21), 7,519 (1,04), 7,538 (1,71), 7,584 (0,95), 7,603 (2,01), 7,615 (2,41), 7,658 (1,63), 7,676 (0,87).

Проміжний продукт 245

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



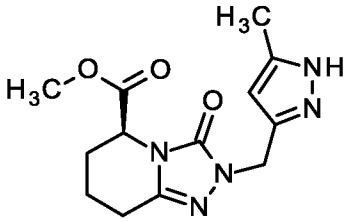
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (187 мг, 947 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (463 мг, 1,42 ммоль) і 2-(бромметил)-5-(трифторметил)піридин (250 мг, 1,04 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 185 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,560 (0,40), 1,827 (0,50), 1,841 (0,44), 1,851 (0,42), 2,083 (0,45), 2,092 (0,76), 2,106 (0,76), 2,126 (0,45), 2,135 (0,53), 2,147 (0,47), 2,155 (0,52), 2,163 (0,48), 2,559 (0,44), 2,575 (0,90), 2,589 (0,77), 2,601 (0,78), 2,615 (0,64), 2,637 (0,60), 2,649 (1,13), 2,661 (0,72), 2,691 (0,47), 3,715 (16,00), 4,631 (1,05), 4,641 (1,16), 4,647 (1,36), 4,657 (1,01), 5,063 (5,88), 7,396 (1,64), 7,416 (1,71), 8,223 (1,06), 8,228 (1,09), 8,243 (1,02), 8,249 (1,04), 8,935 (1,74).

Проміжний продукт 246

Метил-(5S)-2-[(5-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

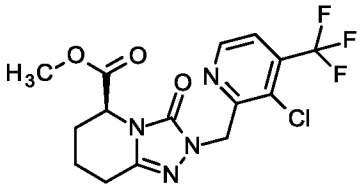


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (364 мг, 1,12 ммоль) і 3-(хлорметил)-5-метил-1H-піразолгідрохлорид (178 мг, 1,06 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 60,7 мг (21 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 247

Метил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



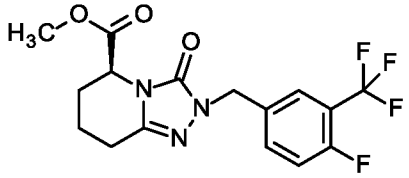
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (150 мг, 761 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (273 мг, 837 мкмоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)піридингідрохлорид (532 мг, чистота 40 %, 799 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі

змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 137 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 248

Метил-(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

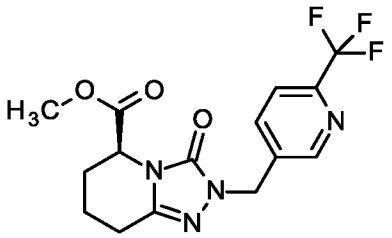


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (826 мг, 2,54 ммоль) і 4-(бромметил)-1-фтор-2-(трифторметил)бензол (287 мг, 1,12 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 370 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 249

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

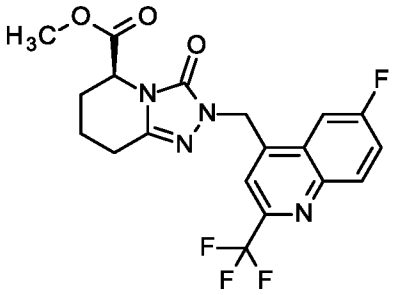


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (400 мг, 2,03 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (991 мг, 3,04 ммоль) і 5-(бромметил)-2-(трифторметил)піридин (511 мг, 2,13 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 622 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 250

Метил-(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

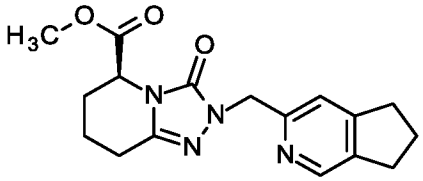


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (200 мг, 1,01 ммоль) закладали в ацетонітрил. Після цього додавали карбонат цезію (826 мг, 2,54 ммоль) і 4-(хлорметил)-6-фтор-2-(трифторметил)хінолін (453 мг, чистота 62 %, 1,06 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 59,0 мг (14 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 251

Метил-(5S)-2-(6,7-дигідро-5H-циклопента[c]піридин-3-іл-метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

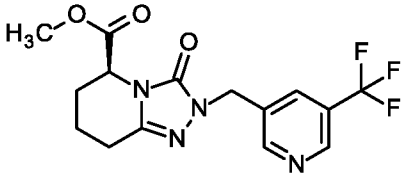


Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (85,5 мг, 433 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (353 мг, 1,08 ммоль) і гідрохлорид 3-(хлорметил)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]-піридину (115 мг, 563 мкмоль). Реакційну суміш охолоджували після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі і потім протягом 3 годин зі зворотним холодильником, після чого змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 106 мг (90 % чистота, 67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 252

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



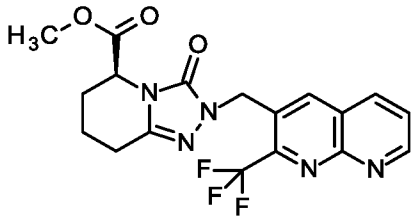
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (90,0 мг, 456 мкмоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (372 мг, 1,14 ммоль) і 3-(хлорметил)-5-(трифторметил)піридин (116 мг, 593 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин зі зворотним холодильником, протягом ночі при кімнатній температурі, а потім знову протягом 4 годин зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію,

фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,9 мг (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 253

Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



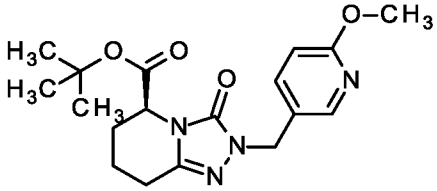
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (28,3 мг, 143 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (187 мг, 574 мкмоль) і 3-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин (46,0 мг, 187 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 3 годин зі зворотним холодильником охолоджували до кімнатної температури і змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 9,70 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,26), 0,008 (1,74), 1,572 (0,46), 1,832 (0,55), 1,843 (0,53), 1,857 (0,48), 1,867 (0,48), 2,111 (0,58), 2,135 (1,21), 2,144 (0,85), 2,152 (0,66), 2,164 (0,53), 2,172 (0,55), 2,179 (0,48), 2,327 (0,61), 2,366 (0,52), 2,523 (2,03), 2,561 (0,52), 2,589 (0,90), 2,604 (0,78), 2,616 (0,79), 2,630 (0,66), 2,656 (0,65), 2,667 (1,51), 2,679 (0,84), 2,709 (0,92), 3,732 (16,00), 4,672 (1,05), 4,682 (1,15), 4,688 (1,44), 4,697 (1,01), 5,239 (5,10), 7,818 (1,42), 7,828 (1,44), 7,838 (1,45), 7,849 (1,49), 8,434 (3,29), 8,583 (1,49), 8,588 (1,59), 8,604 (1,46), 8,609 (1,43), 9,248 (1,43), 9,253 (1,53), 9,258 (1,53), 9,263 (1,42).

Проміжний продукт 254

Трет-бутил-(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (1,33 г, 5,55 ммоль) закладали в ацетонітрил (30 мл). Після цього додавали карбонат цезію (4,52 г, 13,9 ммоль), 5-(хлорметил)-2-метоксипіридин (963 мг, 6,11 ммоль) і йодид натрію (5,00 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 4 діб при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель, розчинник: градієнт циклогексан/етилацетат). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 751 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

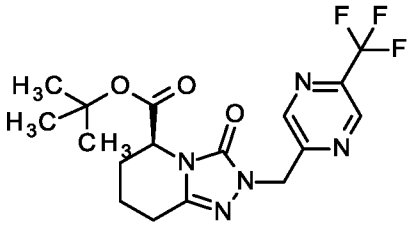
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,385 (16,00), 2,048 (0,54), 2,058 (0,48), 2,525 (0,41), 3,825 (6,81), 4,424 (0,60), 4,791 (2,68), 6,785 (0,78), 6,807 (0,84), 7,574 (0,51), 7,580 (0,52), 7,595 (0,49), 7,602 (0,50), 8,074 (0,67), 8,080 (0,65).

Проміжний продукт 255

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піразин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-

гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

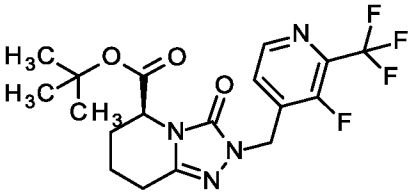


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (4,1 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) і 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)піразин (259 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 111 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,83 хв.; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 256

Трет-бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

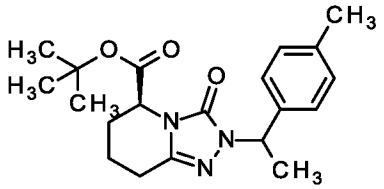


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (970 мг, 4,05 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (3,30 г, 10,1 ммоль) і 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридин (978 мг, чистота 93 %, 4,26 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 2 годин зі зворотним холодильником, а потім протягом ночі при кімнатній температурі, змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 1,37 г (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 257

Трет-бутил-(5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 2 ізомери)



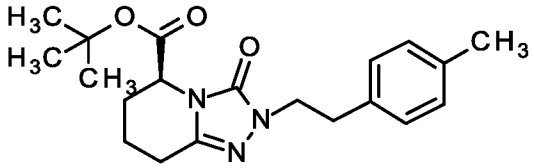
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (200 мг, 836 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,5 мл). Після цього додавали карбонат цезію (681 мг, 2,09 ммоль) і 1-[(1RS)-1-хлоретил]-4-метилбензол (142 мг, 919 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 69,8 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,322 (0,75), 1,341 (16,00), 1,587 (2,31), 1,605 (2,28), 2,048 (0,49), 2,059 (0,49), 2,266 (4,00), 2,518 (0,52), 4,407 (0,57), 5,271 (0,49), 5,288 (0,48), 7,111 (0,75), 7,131 (1,46), 7,173 (1,69), 7,193 (0,87).

Проміжний продукт 258

Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



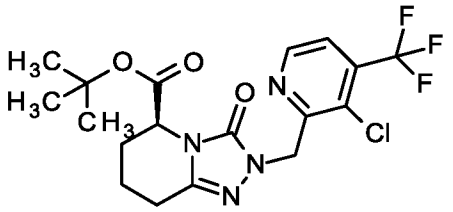
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (250 мг, 1,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (851 мг, 2,61 ммоль) і 1-(2-бромметил)-4-метилбензол (180 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 238 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,394 (16,00), 2,041 (0,53), 2,051 (0,48), 2,255 (4,71), 2,864 (0,59), 2,883 (1,12), 2,902 (0,64), 3,778 (0,43), 3,783 (0,44), 3,796 (0,81), 3,803 (0,81), 4,373 (0,59), 7,089 (6,23).

Проміжний продукт 259

Трет-бутил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

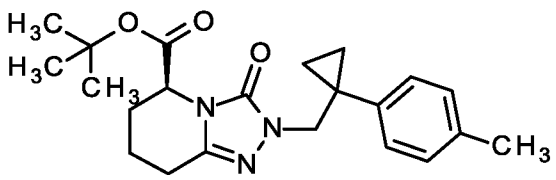


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (991 мг, 4,14 ммоль) закладали в ацетонітрил (19 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,48 г, 4,55 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-4-(трифторметил)піридин (1,00 г, 4,35 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі зі зворотним холодильником змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 794 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 260

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (120 мг, 500 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (408 мг, 1,25 ммоль) і 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-метилбензол (124 мг, 550 мкмоль).

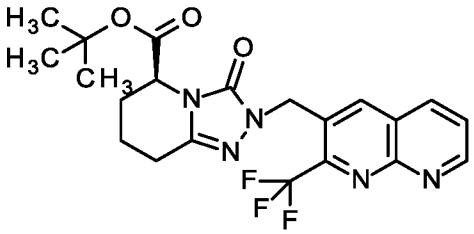
Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 167 мг (чистота 90 %, 78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,752 (0,63), 0,772 (0,71), 0,977 (1,55), 1,157 (0,59), 1,175 (1,19), 1,192 (0,62), 1,344 (1,25), 1,378 (16,00), 1,405 (1,99), 1,417 (0,84), 1,988 (2,18), 2,016 (0,51), 2,027 (0,54), 2,037 (0,43), 2,232 (4,19), 2,249 (0,42), 2,519 (0,47), 3,755 (0,54), 3,792 (0,96), 3,866 (1,00), 3,902 (0,51), 4,020 (0,51), 4,038 (0,51), 4,322 (0,42), 4,333 (0,42), 4,337 (0,59), 4,347 (0,44), 7,025 (0,89), 7,045 (1,39), 7,119 (1,76), 7,139 (1,14).

Проміжний продукт 261

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



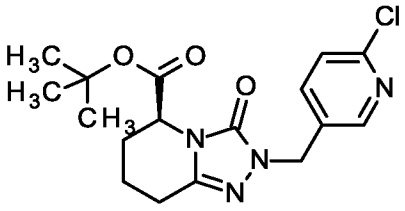
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (208 мг, 868 мкмоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,13 г, 3,47 ммоль) і 3-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин (278 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 146 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,421 (16,00), 2,113 (0,64), 2,125 (0,64), 2,665 (0,41), 4,520 (0,73), 5,235 (1,07), 7,820 (0,54), 7,830 (0,56), 7,840 (0,56), 7,851 (0,57), 8,449 (1,25), 8,564 (0,56), 8,569 (0,57), 8,585 (0,55), 8,589 (0,52), 9,245 (0,61), 9,250 (0,64), 9,256 (0,63), 9,261 (0,57).

Проміжний продукт 262

Трет-бутил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

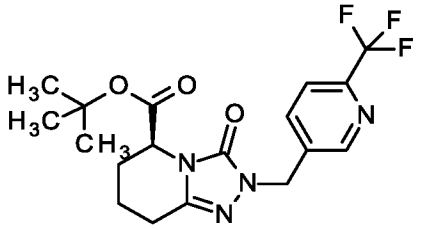


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (552 мг, 2,31 ммоль) закладали в ацетонітрил (11 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,13 г, 3,46 ммоль) і 5-(бромметил)-2-хлорпіридин (500 мг, 2,42 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 509 мг (93 % чистота, 56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 263

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

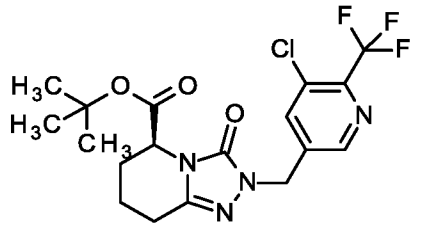


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (1,00 г, 4,18 ммоль) закладали в ацетонітрил (21 мл). Після цього додавали карбонат цезію (2,04 г, 6,27 ммоль) і 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридин (858 мг, 4,39 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 1,71 г (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 264

Трет-бутил-(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

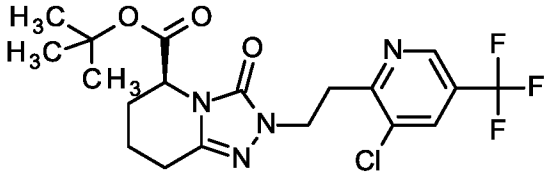


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (163 мг, 682 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (555 мг, 1,70 ммоль) і 3-хлор-5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридин (549 мг, 30 % чистота, 716 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 156 мг (72 % чистота, 38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 265

Трет-бутил-(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (95,0 мг, 397 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (323 мг, 992 мкмоль) і 3-хлор-2-(2-хлоретил)-5-(трифторметил)піридин (113 мг, 94 % чистота, 437 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 74,5 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

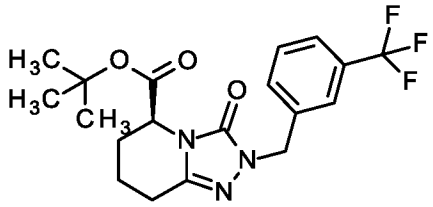
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,40), 0,008 (1,82), 1,389 (16,00), 2,034 (0,55),

2,619 (0,43), 2,669 (0,51), 4,058 (0,75), 4,077 (1,16), 4,094 (0,66), 4,361 (0,59), 8,407 (0,85), 8,871 (0,84).

Проміжний продукт 266

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



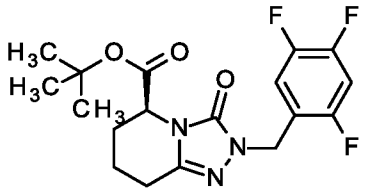
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (400 мг, 1,67 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (817 мг, 2,51 ммоль) і 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (420 мг, 1,76 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 581 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,57), 1,384 (16,00), 1,400 (0,78), 2,068 (0,55), 2,077 (0,49), 2,523 (0,41), 4,460 (0,57), 4,949 (1,19), 4,965 (1,15), 7,558 (0,62), 7,575 (0,40), 7,594 (0,64), 7,629 (0,79), 7,652 (0,50).

Проміжний продукт 267

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



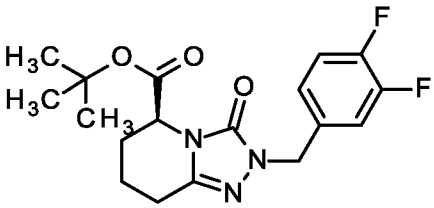
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (400 мг, 1,67 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (572 мг, 1,76 ммоль) і 1-(хлорметил)-2,4,5-трифторбензол (317 мг, 1,76 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 523 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,175 (0,64), 1,394 (16,00), 1,988 (1,17), 2,060 (0,65), 2,069 (0,65), 2,072 (0,65), 2,627 (0,44), 4,428 (0,44), 4,442 (0,62), 4,864 (2,33).

Проміжний продукт 268

Трет-бутил-(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



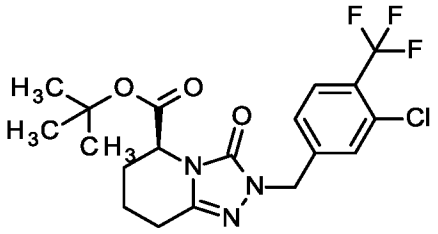
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (500 мг, 2,09 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,70 г, 5,22 ммоль) і 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (454 мг, 2,19 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом.

Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 900 мг (чистота 78 %, 92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 310 $[M\text{-}tBu+H]^+$

Проміжний продукт 269

Трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



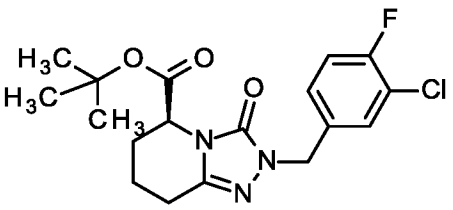
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (400 мг, 1,67 ммоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,36 г, 4,18 ммоль) і 2-хлор-4-(хлорметил)-1-(трифторметил)бензол (402 мг, 1,76 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 190 мг (26 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 454 $[M+Na]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,82), 1,390 (16,00), 2,075 (0,55), 4,466 (0,60), 4,970 (1,54), 7,404 (0,46), 7,425 (0,49), 7,584 (0,94), 7,844 (0,81), 7,865 (0,75).

Проміжний продукт 270

Трет-бутил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

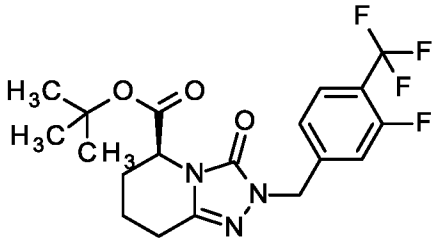


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (500 мг, 2,09 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,70 г, 5,22 ммоль) і 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (490 мг, 2,19 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 600 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 271

Трет-бутил-(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

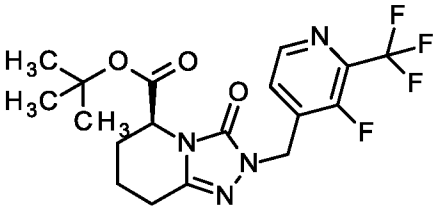


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (500 мг, 2,09 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,70 г, 5,22 ммоль) і 4-(хлорметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (466 мг, 2,19 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 707 мг (чистота 91 %, 74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 272

Трет-бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



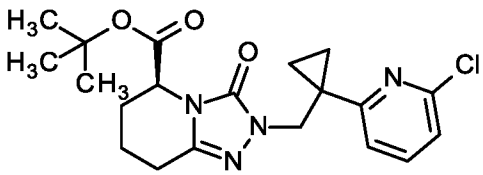
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (371 мг, 1,55 ммоль) закладали в ацетонітрил (7,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,11 г, 3,41 ммоль) і 4-(хлорметил)-3-фтор-2-(трифторметил)піридин (348 мг, 1,63 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 420 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,228 (0,06), 1,359 (0,10), 1,388 (16,00), 1,471 (0,11), 1,484 (0,16), 1,497 (0,15), 1,506 (0,16), 1,518 (0,17), 1,531 (0,12), 1,545 (0,15), 1,815 (0,19), 1,825 (0,18), 1,837 (0,16), 1,849 (0,16), 2,068 (0,55), 2,081 (0,45), 2,106 (0,17), 2,114 (0,16), 2,322 (0,04), 2,361 (0,04), 2,568 (0,26), 2,581 (0,27), 2,595 (0,21), 2,630 (0,21), 2,641 (0,36), 2,653 (0,23), 2,672 (0,13), 2,683 (0,17), 2,695 (0,09), 4,447 (0,39), 4,461 (0,60), 4,471 (0,37), 4,942 (0,11), 5,083 (2,35), 7,596 (0,35), 7,609 (0,64), 7,622 (0,35), 8,566 (0,73), 8,578 (0,71).

Проміжний продукт 273

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат 129 мг, 541 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (441 мг, 1,35 ммоль) і 2-[1-(бромметил)циклопропіл]-6-хлорпіридин (140 мг, 568 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду

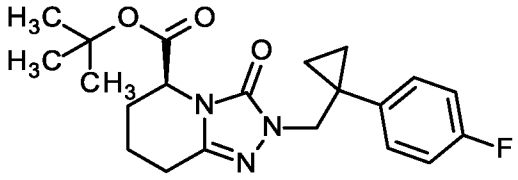
натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 224 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,157 (2,03), 1,161 (1,97), 1,175 (3,58), 1,192 (1,29), 1,253 (0,99), 1,331 (0,71), 1,376 (16,00), 1,406 (3,62), 1,988 (4,27), 2,023 (0,56), 2,036 (0,59), 2,046 (0,41), 2,520 (0,43), 4,020 (0,99), 4,038 (1,01), 4,056 (0,41), 4,096 (2,12), 4,388 (0,40), 4,393 (0,56), 7,245 (0,76), 7,265 (0,83), 7,606 (0,68), 7,625 (0,99), 7,696 (0,72), 7,715 (1,13), 7,735 (0,49).

Проміжний продукт 274

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

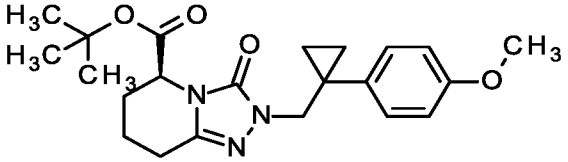


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (344 мг, 1,44 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,17 г, 3,59 ммоль) і 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-фторбензол (346 мг, 1,51 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 557 мг (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 275

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



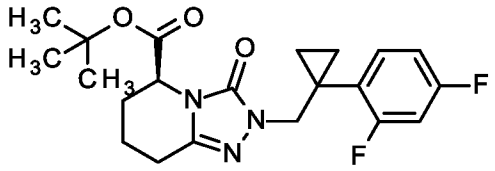
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (172 мг, 717 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,8 мл). Після цього додавали карбонат цезію (584 мг, 1,79 ммоль) і 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-метоксибензол (190 мг, 789 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 222 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,699 (0,14), 0,724 (0,72), 0,743 (0,79), 0,766 (0,18), 0,839 (0,08), 0,931 (0,17), 0,949 (1,72), 0,971 (0,15), 1,219 (0,07), 1,354 (1,10), 1,380 (16,00), 1,512 (0,20), 1,537 (0,16), 1,780 (0,22), 1,802 (0,20), 1,814 (0,20), 2,019 (0,54), 2,030 (0,56), 2,040 (0,39), 2,327 (0,07), 2,469 (0,14), 2,525 (0,43), 2,595 (0,25), 2,606 (0,42), 2,618 (0,25), 2,637 (0,15), 2,648 (0,21), 2,660 (0,13), 2,709 (0,06), 3,698 (6,61), 3,711 (0,51), 3,726 (0,56), 3,762 (1,00), 3,831 (1,00), 3,867 (0,53), 4,286 (0,06), 4,319 (0,40), 4,334 (0,59), 4,344 (0,39), 6,776 (1,42), 6,798 (1,61), 6,818 (0,10), 6,840 (0,10), 7,142 (1,66), 7,163 (1,47), 7,227 (0,10), 7,248 (0,09).

Проміжний продукт 276

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



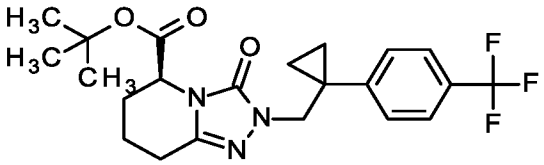
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (313 мг, 1,31 ммоль) закладали в ацетонітрил (8,7 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,06 г, 3,27 ммоль) і 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-2,4-дифторбензол (355 мг, 1,44 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 256 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,38 хв.; МС (ESIpos): m/z = 350 $[M\text{-}tBu]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,007 (0,24), 0,747 (0,38), 0,759 (1,23), 0,774 (0,45), 0,996 (0,45), 1,007 (1,20), 1,023 (0,37), 1,375 (16,00), 1,466 (0,16), 1,501 (0,17), 1,527 (0,11), 1,764 (0,19), 1,786 (0,17), 1,798 (0,16), 2,005 (0,56), 2,016 (0,45), 2,433 (0,12), 2,448 (0,15), 2,460 (0,14), 2,475 (0,36), 2,563 (0,22), 2,575 (0,38), 2,586 (0,22), 2,605 (0,13), 2,616 (0,19), 3,707 (0,32), 3,743 (1,13), 3,765 (1,16), 3,801 (0,32), 4,278 (0,39), 4,293 (0,62), 4,303 (0,37), 6,882 (0,18), 6,898 (0,37), 6,903 (0,38), 6,918 (0,20), 6,924 (0,21), 7,082 (0,23), 7,089 (0,24), 7,111 (0,34), 7,133 (0,26), 7,138 (0,45), 7,160 (0,46), 7,177 (0,46), 7,198 (0,21).

Проміжний продукт 277

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

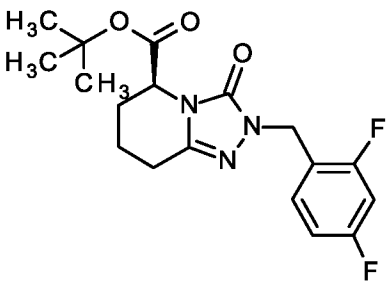


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (80,4 мг, 336 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (274 мг, 840 мкмоль) і 1-[1-(бромметил)циклопропіл]-4-(трифтор-метил)бензол (110 мг, чистота 94 %, 370 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 113 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M\text{-}tBu]^+$

Проміжний продукт 278

Трет-бутил-(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



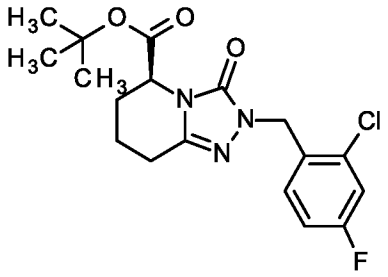
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) і 1-(хлорметил)-2,4-дифторбензол (214 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш

після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 423 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 279

Трет-бутил-(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

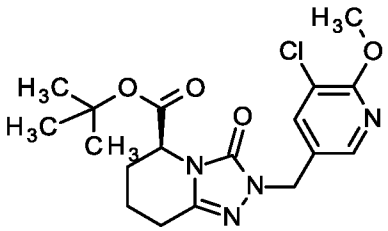


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (250 мг, 1,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (851 мг, 2,61 ммоль) і 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензол (245 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 370 мг (88 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 280

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

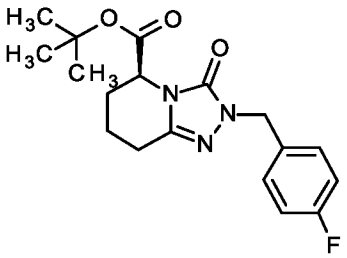


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (664 мг, 2,78 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,36 г, 4,17 ммоль) і 3-хлор-5-(хлорметил)-2-метоксипіридин (560 мг, 2,92 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 718 мг (чистота 90 %, 59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 281

Трет-бутил-(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат



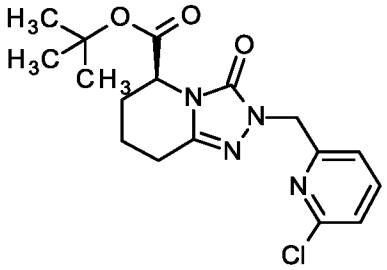
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (250 мг, 1,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (851 мг, 2,61 ммоль) і 1-(бромметил)-4-фторбензол (207 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 299 мг (82 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,334 (0,45), 1,392 (16,00), 2,057 (0,50), 2,067 (0,46), 2,073 (0,41), 4,435 (0,57), 4,823 (2,34), 7,143 (0,57), 7,165 (1,32), 7,188 (0,83), 7,276 (0,70), 7,290 (0,77), 7,298 (0,62), 7,312 (0,51).

Проміжний продукт 282

Трет-бутил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



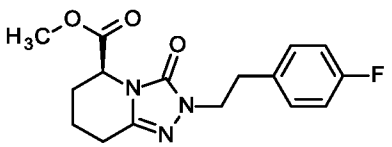
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (266 мг, 1,11 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (904 мг, 2,77 ммоль) і 2-хлор-6-(хлорметил)піридин (189 мг, 1,17 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 372 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,009 (0,09), 0,007 (0,09), 0,786 (0,01), 0,805 (0,03), 0,828 (0,02), 0,846 (0,04), 0,865 (0,02), 1,139 (0,04), 1,156 (0,65), 1,174 (1,28), 1,191 (0,66), 1,248 (0,07), 1,372 (0,24), 1,409 (16,00), 1,456 (0,05), 1,469 (0,08), 1,482 (0,12), 1,495 (0,17), 1,507 (0,16), 1,517 (0,17), 1,529 (0,18), 1,542 (0,13), 1,556 (0,10), 1,566 (0,12), 1,823 (0,21), 1,832 (0,19), 1,844 (0,18), 1,856 (0,17), 1,867 (0,13), 1,987 (2,34), 2,044 (0,07), 2,055 (0,08), 2,072 (0,92), 2,081 (0,55), 2,090 (0,52), 2,098 (0,37), 2,109 (0,21), 2,116 (0,19), 2,124 (0,17), 2,136 (0,06), 2,145 (0,05), 2,152 (0,05), 2,160 (0,04), 2,327 (0,02), 2,365 (0,02), 2,573 (0,27), 2,585 (0,28), 2,599 (0,22), 2,630 (0,22), 2,641 (0,38), 2,653 (0,24), 2,672 (0,13), 2,683 (0,18), 2,695 (0,10), 2,808 (0,01), 4,002 (0,19), 4,020 (0,56), 4,037 (0,55), 4,055 (0,18), 4,451 (0,39), 4,461 (0,41), 4,465 (0,58), 4,475 (0,38), 4,737 (0,02), 4,771 (0,08), 4,872 (0,06), 4,915 (2,29), 4,957 (0,06), 5,154 (0,03), 5,169 (0,03), 5,392 (0,02), 5,405 (0,02), 7,163 (0,72), 7,182 (0,77), 7,332 (0,02), 7,350 (0,02), 7,437 (0,62), 7,456 (0,69), 7,482 (0,03), 7,502 (0,03), 7,515 (0,01), 7,558 (0,01), 7,577 (0,01), 7,842 (0,58), 7,861 (1,02), 7,881 (0,51), 7,904 (0,03), 7,918 (0,02).

Проміжний продукт 283

Метил-(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



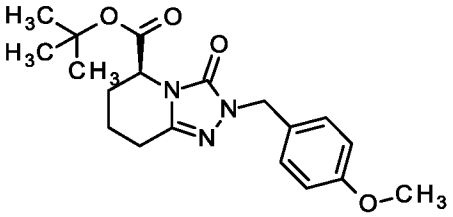
Метил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (224 мг, 1,13 ммоль) закладали в ацетонітрил (8,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (923 мг, 2,83 ммоль) і 1-(2-хлоретил)-4-фторбензол (189 мг, 1,19 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 221 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,74), 1,157 (0,60), 1,175 (1,34), 1,193 (0,74), 1,988 (2,48), 2,073 (0,80), 2,328 (1,81), 2,366 (1,21), 2,523 (5,29), 2,602 (0,54), 2,670 (1,94), 2,710 (1,27), 2,910 (0,54), 2,929 (0,87), 2,947 (0,54), 3,677 (5,42), 3,687 (1,41), 3,808 (0,67), 3,826 (1,00), 3,844 (0,60), 4,021 (0,60), 4,038 (0,60), 4,533 (0,47), 7,067 (0,47), 7,090 (1,14), 7,112 (0,74), 7,208 (0,67), 7,222 (0,74), 7,243 (0,54).

Проміжний продукт 284

Трет-бутил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

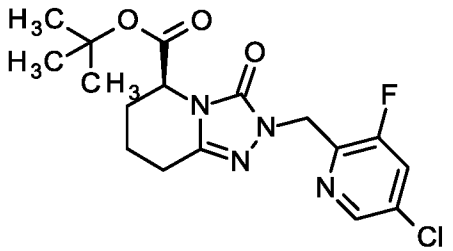


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (100 мг, 418 мкмоль) закладали в ацетонітрил (4,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (272 мг, 836 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-метоксибензол (88,2 мг, 439 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 129 мг (чистота 90 %, 77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 304 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 285

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

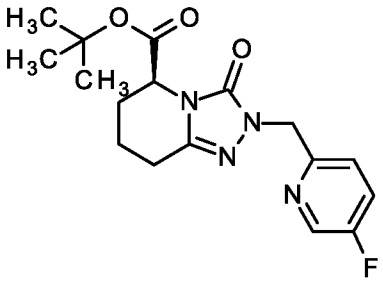


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (12 мл, 230 ммоль). Після цього додавали карбонат цезію (817 мг, 2,51 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпіридин (237 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 465 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 286

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



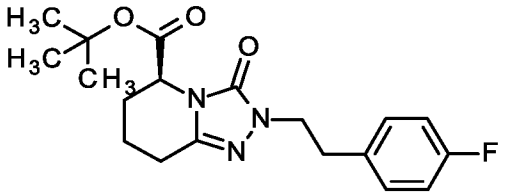
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (275 мг, 1,15 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (936 мг, 2,87 ммоль) і 2-(хлорметил)-5-фторпіридингідрохлорид (220 мг, 1,21 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 345 мг (83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,156 (0,20), 1,174 (0,36), 1,191 (0,20), 1,353 (0,26), 1,408 (16,00), 1,487 (0,22), 1,499 (0,22), 1,510 (0,24), 1,521 (0,25), 1,534 (0,19), 1,814 (0,28), 1,824 (0,28), 1,836 (0,24), 1,847 (0,24), 1,858 (0,18), 1,987 (0,66), 2,049 (0,18), 2,072 (0,93), 2,083 (0,69), 2,107 (0,24), 2,115 (0,20), 2,557 (0,30), 2,570 (0,30), 2,584 (0,24), 2,617 (0,29), 2,628 (0,49), 2,639 (0,29), 2,670 (0,26), 4,440 (0,45), 4,453 (0,67), 4,465 (0,42), 4,928 (1,68), 4,934 (1,63), 7,255 (0,43), 7,266 (0,44), 7,277 (0,49), 7,288 (0,46), 7,701 (0,26), 7,708 (0,25), 7,723 (0,49), 7,730 (0,47), 7,745 (0,24), 7,752 (0,24), 8,513 (0,78), 8,519 (0,73).

Проміжний продукт 287

Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



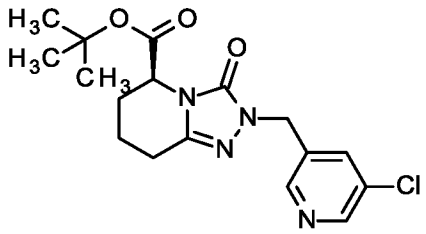
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (250 мг, 1,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (851 мг, 2,61 ммоль) і 1-(2-бромметил)-4-фторбензол (223 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 340 мг (83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,364 (0,43), 1,391 (16,00), 1,406 (2,02), 1,414 (0,60), 2,039 (0,72), 2,049 (0,64), 2,638 (0,44), 2,909 (0,64), 2,927 (1,21), 2,946 (0,68), 3,807 (0,87), 3,825 (1,29), 3,843 (0,76), 4,352 (0,47), 4,366 (0,64), 4,376 (0,41), 7,062 (0,61), 7,084 (1,28), 7,106 (0,77), 7,219 (0,78), 7,233 (0,93), 7,240 (0,73), 7,254 (0,57).

Проміжний продукт 288

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

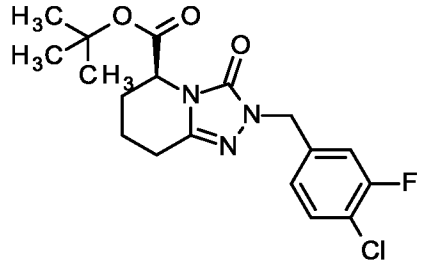


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,02 г, 3,13 ммоль) і 3-хлор-5-(хлорметил)піридин (213 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі повторно змішували із 3-хлор-5-(хлорметил)піридином (213 мг, 1,32 ммоль) та перемішували протягом 4 годин при температурі 60 °С. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 450 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 289

Трет-бутил-(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

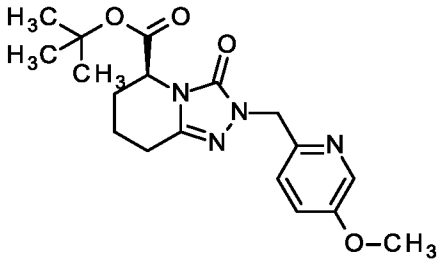


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (449 мг, 1,38 ммоль) і 4-(бромметил)-1-хлор-2-фторбензол (294 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 363 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 8): R_t = 3,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 290

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат



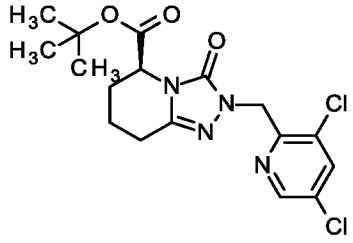
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (200 мг, 836 мкмоль) закладали в ацетонітрил (1,3 мл). Після цього додавали карбонат цезію (545 мг, 1,67 ммоль) і 2-(хлорметил)-5-метоксипіридин (138 мг, 878 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували

над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 196 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 291

Трет-бутил-(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

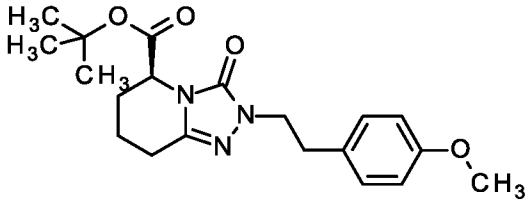


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (449 мг, 1,38 ммоль) і 3,5-дихлор-2-(хлорметил)піридин (271 мг, 1,38 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 260 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 292

Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



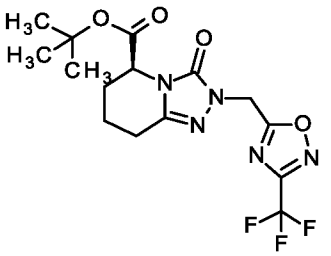
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (250 мг, 1,04 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (851 мг, 2,61 ммоль) і 1-(2-бромметил)-4-метоксибензол (170 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 369 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,395 (16,00), 1,405 (1,18), 1,417 (0,64), 2,043 (0,56), 2,052 (0,51), 2,844 (0,59), 2,863 (1,09), 2,882 (0,63), 3,713 (6,85), 3,727 (0,83), 3,764 (0,44), 3,768 (0,48), 3,781 (0,80), 3,788 (0,83), 3,801 (0,41), 4,359 (0,41), 4,373 (0,62), 6,827 (1,37), 6,848 (1,63), 7,113 (1,43), 7,135 (1,23).

Проміжний продукт 293

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

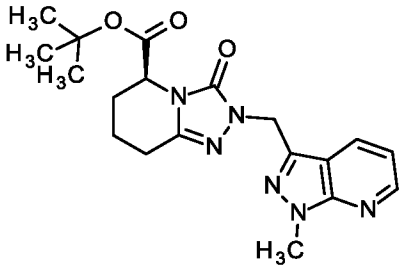


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з карбонатом цезію (1,02 г, 3,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і протягом однієї години при температурі 50 °C. Повторно додавали 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол (258 мг, чистота 95 %, 1,32 ммоль) та перемішували протягом 5 годин при температурі 50 °C та протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол (94 мг, чистота 95 %, 0,48 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі 50 °C. Повторно додавали 5-(хлорметил)-3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол (94 мг, чистота 95 %, 0,48 ммоль) та перемішували протягом 5 годин при температурі 50 °C. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 322 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 334 $[M\text{-}tBu]^+$

Проміжний продукт 294

Трет-бутил-(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



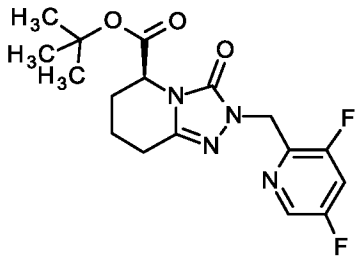
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (199 мг, 833 мкмоль) закладали в ацетонітрил (7,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (815 мг, 2,50 ммоль) і 3-(хлорметил)-1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин (167 мг, 917 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 203 мг (чистота 88 %, 56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,19), 1,175 (0,42), 1,372 (16,00), 1,406 (0,56), 1,988 (0,75), 2,033 (0,53), 2,041 (0,56), 2,524 (0,57), 2,579 (0,42), 4,007 (0,86), 4,028 (5,82), 4,433 (0,40), 4,443 (0,43), 4,448 (0,59), 5,124 (1,50), 5,142 (1,48), 7,178 (0,58), 7,189 (0,61), 7,198 (0,64), 7,209 (0,62), 8,193 (0,63), 8,197 (0,64), 8,213 (0,61), 8,217 (0,60), 8,546 (0,68), 8,550 (0,68), 8,557 (0,64), 8,561 (0,60).

Проміжний продукт 295

Трет-бутил-(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



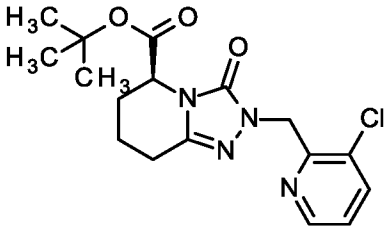
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (258 мг, 1,08 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (879 мг, 2,70 ммоль) і 2-(хлорметил)-3,5-дифторпіридин (218 мг, чистота 89 %, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, протягом 8 годин при температурі 50 °С і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 90,1 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,404 (16,00), 2,048 (0,56), 2,059 (0,56), 2,517 (0,51), 2,588 (0,42), 4,411 (0,42), 4,421 (0,44), 4,426 (0,58), 4,974 (0,83), 4,977 (0,82), 4,989 (0,82), 8,461 (0,78), 8,467 (0,74).

Проміжний продукт 296

Трет-бутил-(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

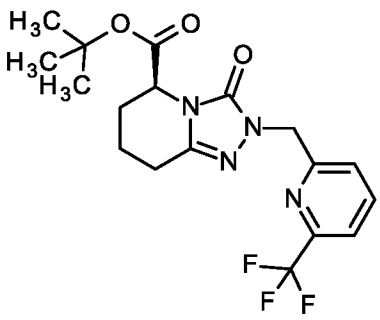


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбо-ксилат (352 мг, 1,47 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,20 г, 3,68 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)піридин (262 мг, 1,62 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, протягом 4 годин при температурі 50 °С і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім змішували з водою і етилацетатом.. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 269 мг (чистота 88 %, 44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 297

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат

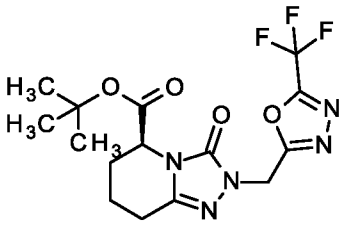


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (176 мг, 737 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл, 95 ммоль). Після цього додавали карбонат цезію (601 мг, 1,84 ммоль) і 2-(хлорметил)-6-(трифторметил)піридин (159 мг, 811 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 256 мг (чистота 88 %, 76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 298

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

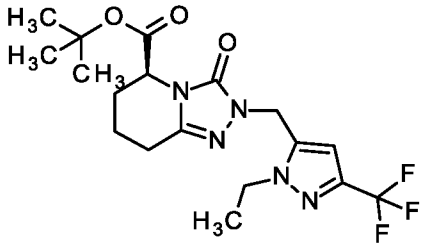


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (817 мг, 2,51 ммоль) і 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол (257 мг, 1,38 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 735 мг (чистота 66 %, 99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 334 $[M-tBu+H]^+$

Проміжний продукт 299

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

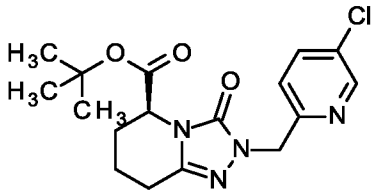


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (174 мг, 725 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (473 мг, 1,45 ммоль) і 5-(хлорметил)-1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол (170 мг, 798 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 283 мг (чистота 89 %, 84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 300

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

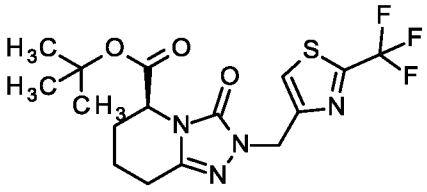


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (817 мг, 2,51 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)піридин (223 мг, 1,38 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 450 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 301

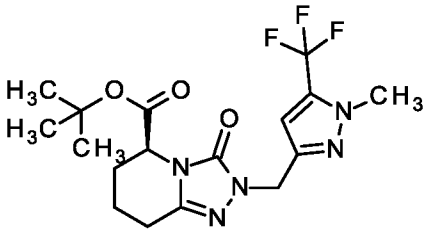
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (300 мг, 1,25 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (817 мг, 2,51 ммоль) і 4-(хлорметил)-2-(трифторметил)-1,3-тіазол (276 мг, чистота 96 %, 1,32 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 500 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Проміжний продукт 302

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

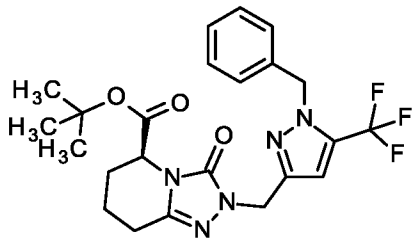


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (234 мг, 978 мкмоль) закладали в ацетонітрил (5,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (638 мг, 1,96 ммоль) і 3-(хлорметил)-1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол (204 мг, 1,03 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 91,0 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 303

Трет-бутил-(5S)-2-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

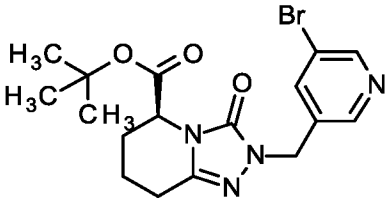


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (548 мг, 2,29 ммоль) закладали в ацетонітрил (20 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,49 г, 4,58 ммоль) і 1-бензил-3-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1H-піразол (728 мг, чистота 95 %, 2,52 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 781 мг (чистота 76 %, 54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 2,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 304

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



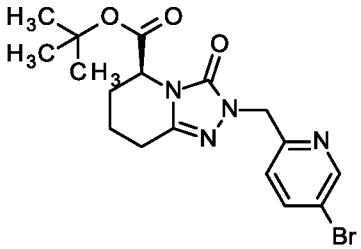
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (396 мг, 1,66 ммоль) закладали в ацетонітрил (6,6 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,08 г, 3,31 ммоль) і 3-бром-5-(хлорметил)піридин (376 мг, 1,82 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 146 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,390 (16,00), 2,066 (0,53), 2,075 (0,53), 2,640 (0,40), 4,458 (0,61), 4,926 (1,27), 4,939 (1,25), 7,915 (0,87), 8,468 (0,83), 8,472 (0,90), 8,643 (0,71), 8,649 (0,75).

Проміжний продукт 305

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат



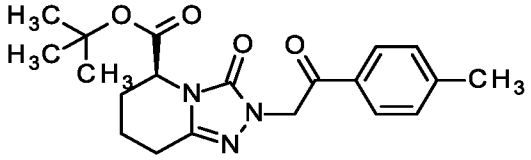
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (309 мг, 1,29 ммоль) розчиняли у дихлорметані (7,3 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,05 г, 3,23 ммоль) і 5-бром-2-(хлорметил)піридин (347 мг, 1,68 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом.

Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 580 мг (> 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 306

Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

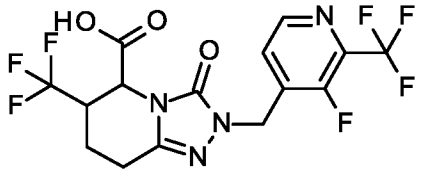


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (645 мг, 2,70 ммоль) закладали в ацетонітрил (17 мл). Після цього додавали карбонат цезію (2,20 г, 6,74 ммоль) і 2-хлор-1-(4-метилфеніл)етанон (500 мг, 2,97 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 605 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 307

(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-6-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

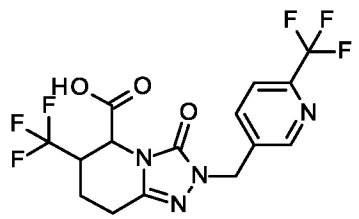


Етил-(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-6-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (231 мг, 506 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (48,5 мг, 2,02 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 193 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,38 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 308

(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



Етил-(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (131 мг, 299 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (28,6 мг,

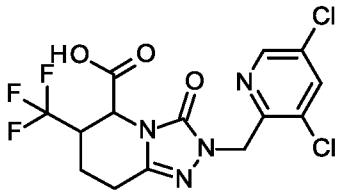
1,20 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 109 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,95), -0,008 (7,81), 0,008 (7,27), 0,146 (0,98), 1,157 (1,55), 1,169 (1,23), 1,175 (3,42), 1,181 (1,45), 1,192 (1,68), 1,236 (0,82), 1,356 (3,51), 1,908 (0,79), 1,946 (1,11), 1,959 (1,33), 1,973 (1,23), 1,988 (6,67), 2,061 (2,06), 2,075 (2,18), 2,097 (1,36), 2,112 (1,26), 2,183 (0,51), 2,328 (1,08), 2,366 (1,33), 2,523 (3,35), 2,600 (0,82), 2,615 (0,82), 2,642 (1,55), 2,669 (2,28), 2,710 (1,36), 2,747 (1,20), 2,761 (2,34), 2,775 (1,30), 2,791 (0,82), 2,804 (1,26), 2,820 (0,66), 3,428 (1,08), 3,439 (1,33), 3,452 (1,58), 3,463 (1,55), 4,002 (0,47), 4,020 (1,39), 4,038 (1,39), 4,564 (5,69), 4,573 (5,50), 5,015 (1,30), 5,056 (8,73), 5,069 (7,91), 5,109 (1,30), 7,900 (0,66), 7,920 (16,00), 8,646 (5,88).

Проміжний продукт 309

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



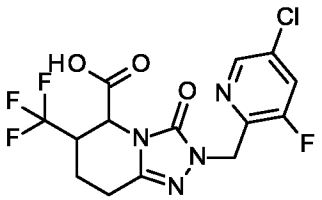
Етил-(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (235 мг, 535 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (51,3 мг, 2,14 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 218 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,94), -0,008 (13,63), 0,008 (8,92), 0,146 (0,97), 1,157 (0,78), 1,169 (0,80), 1,175 (1,72), 1,181 (1,17), 1,192 (0,80), 1,356 (2,55), 1,908 (0,92), 1,950 (0,97), 1,965 (1,08), 1,974 (1,06), 1,988 (3,47), 2,031 (0,62), 2,044 (1,61), 2,058 (1,72), 2,080 (0,97), 2,094 (0,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,85), 2,523 (5,82), 2,574 (0,99), 2,603 (1,33), 2,619 (1,17), 2,643 (0,83), 2,670 (0,94), 2,710 (1,54), 2,728 (1,79), 2,742 (1,06), 2,758 (0,69), 2,773 (1,01), 3,434 (1,08), 3,445 (1,22), 3,456 (1,20), 4,020 (0,64), 4,038 (0,62), 4,529 (4,25), 4,538 (4,11), 5,056 (16,00), 8,253 (3,70), 8,258 (3,91), 8,553 (4,30), 8,558 (4,14), 13,919 (0,46).

Проміжний продукт 310

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

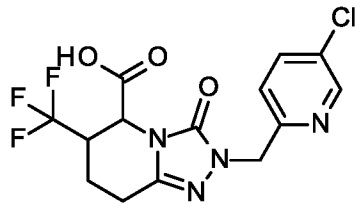


Етил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (235 мг, 556 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (53,2 мг, 2,22 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 202 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 311

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

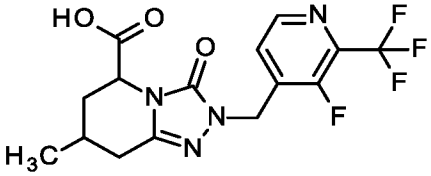


Етил-(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (150 мг, 371 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (35,5 мг, 1,48 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 139 мг (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 312

(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



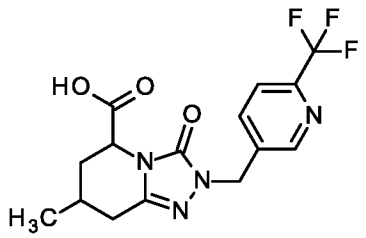
Трет-бутил-(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (суміш діастереоме-рів, 4 ізомери) (375 мг, 870 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,3 мл, 17 ммоль). Після перемішу-вання реакційної суміші перемішували протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 422 мг (чистота 90 %, > 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,49), -0,008 (6,45), 0,008 (2,97), 0,146 (0,43), 1,022 (14,53), 1,039 (14,32), 1,111 (1,07), 1,354 (5,64), 1,385 (0,49), 1,410 (10,08), 1,456 (1,36), 1,484 (2,44), 1,511 (1,83), 1,517 (2,24), 1,535 (0,60), 1,544 (1,24), 1,912 (7,07), 1,932 (1,18), 1,939 (1,27), 1,949 (1,28), 1,966 (1,07), 2,195 (2,45), 2,223 (2,20), 2,235 (3,03), 2,263 (3,53), 2,276 (1,56), 2,294 (1,26), 2,309 (1,13), 2,329 (0,54), 2,367 (0,46), 2,524 (3,54), 2,606 (0,40), 2,650 (3,07), 2,671 (1,00), 2,690 (3,64), 2,696 (2,78), 2,711 (0,81), 2,966 (0,44), 2,987 (0,46), 4,316 (2,81), 4,332 (3,28), 4,342 (3,04), 4,358 (2,54), 4,782 (1,33), 4,801 (1,31), 5,070 (16,00), 5,092 (1,30), 5,134 (3,28), 5,153 (2,60), 5,195 (0,93), 5,535 (0,63), 5,754 (1,36), 6,149 (1,64), 7,567 (0,74), 7,580 (1,34), 7,599 (2,58), 7,612 (4,55), 7,625 (2,75), 8,548 (1,57), 8,564 (5,45), 8,576 (5,15).

Проміжний продукт 313

(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



Трет-бутил-(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (274 мг, 664 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (8,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з

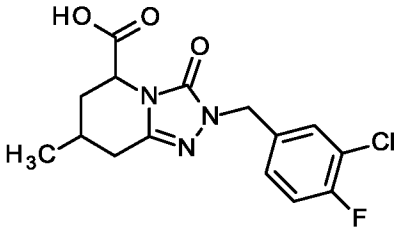
трифтороцтовою кислотою (1,0 мл, 13 ммоль). Після перемішу-вання реакційної суміші перемішували протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 438 мг (> 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,46), 0,008 (3,92), 0,146 (0,46), 1,016 (14,93), 1,032 (15,11), 1,111 (1,31), 1,337 (0,57), 1,407 (2,26), 1,444 (1,19), 1,471 (2,41), 1,504 (2,44), 1,532 (1,43), 1,833 (0,54), 1,904 (7,33), 1,927 (1,28), 1,937 (1,34), 1,988 (0,61), 2,073 (0,93), 2,181 (2,59), 2,209 (2,18), 2,222 (3,05), 2,250 (3,80), 2,266 (1,58), 2,283 (1,37), 2,298 (1,24), 2,329 (0,52), 2,367 (0,47), 2,524 (3,38), 2,638 (2,93), 2,642 (2,91), 2,677 (2,32), 2,684 (2,91), 2,711 (0,61), 2,953 (0,46), 2,974 (0,47), 4,306 (2,84), 4,322 (3,29), 4,333 (3,06), 4,348 (2,60), 4,764 (1,36), 4,783 (1,34), 5,016 (16,00), 5,083 (5,43), 5,754 (1,00), 6,132 (2,18), 7,889 (1,01), 7,899 (2,82), 7,909 (3,67), 7,919 (10,17), 7,932 (5,19), 7,936 (5,01), 7,952 (1,48), 8,670 (4,96).

Проміжний продукт 314

(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

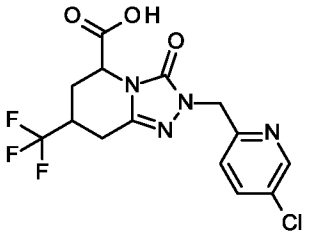


Трет-бутил-(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (327 мг, 827 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,3 мл, 17 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 465 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 315

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



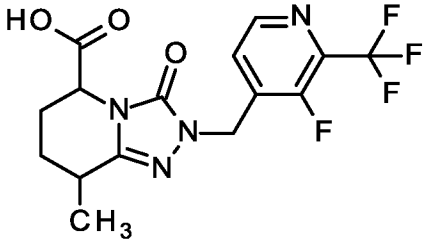
Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (248 мг, 612 мкмоль) розчиняли у ТГФ (8,0 мл) і додавали метанолат натрію (367 мг, 21 мас. %, 1,13 ммоль) при температурі 0 °С. Реакційну суміш після перемішування протягом 20 хвилин при температурі 0 °С і протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 206 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,11), 0,146 (1,07), 1,157 (1,49), 1,169 (3,71), 1,174 (3,55), 1,192 (1,45), 1,235 (0,59), 1,270 (0,59), 1,356 (1,21), 1,371 (0,50), 1,413 (0,52), 1,801 (0,42), 1,908 (2,00), 1,988 (5,04), 2,244 (0,83), 2,279 (2,20), 2,295 (2,52), 2,308 (3,01), 2,327 (7,89), 2,366 (2,38), 2,675 (2,62), 2,705 (6,74), 2,730 (6,62), 2,879 (0,40), 2,954 (0,93), 2,984 (4,62), 3,012 (3,79), 3,039 (0,65), 4,002 (0,44), 4,020 (1,25), 4,038 (1,19), 4,441 (0,42), 4,701 (5,49), 4,711 (4,94), 4,924 (2,18), 4,946 (2,82), 4,965 (16,00), 4,976 (15,98), 5,016 (2,18), 6,578 (0,50), 7,240 (9,06), 7,261 (9,87), 7,277 (0,95), 7,298 (0,83), 7,911 (5,79), 7,917 (6,17), 7,932 (5,93), 7,938 (6,01), 8,579 (7,32), 8,585 (7,57), 13,685 (0,99).

Проміжний продукт 316

(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

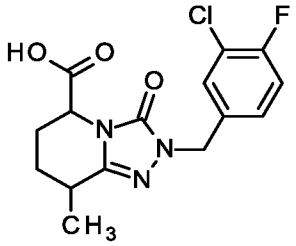


Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (суміш діастереоме-рів, 4 ізомери) (546 мг, 1,27 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 25 ммоль). Після перемішу-вання реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 474 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 317

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

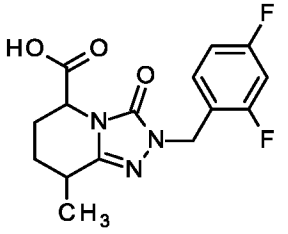


Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (450 мг, 1,14 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,8 мл, 23 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 470 мг (чистота 79 %, 96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 318

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

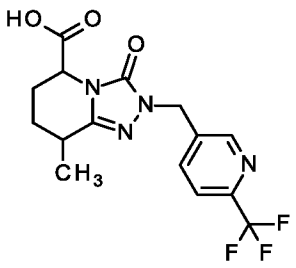


Трет-бутил-(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (400 мг, 1,05 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,6 мл, 21 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 578 мг (чистота 87 %, 148 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 324 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 319

(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



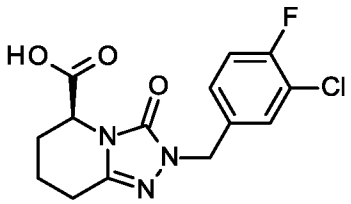
Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (854 мг, 2,07 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (10 мл, 130 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок змішували з водою і дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 727 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,12), 0,008 (1,76), 1,142 (0,42), 1,175 (15,73), 1,192 (16,00), 1,206 (1,64), 1,228 (2,06), 1,239 (1,49), 1,259 (0,64), 1,270 (0,63), 1,320 (0,68), 1,886 (1,20), 1,898 (1,32), 1,908 (1,05), 1,920 (1,15), 2,106 (0,43), 2,119 (1,06), 2,126 (1,10), 2,135 (1,16), 2,142 (1,21), 2,151 (2,06), 2,162 (3,13), 2,168 (3,21), 2,197 (0,61), 2,328 (0,44), 2,524 (1,33), 2,670 (0,41), 2,717 (1,01), 2,731 (1,49), 2,747 (1,88), 2,763 (1,41), 2,778 (0,89), 3,568 (3,56), 4,501 (2,48), 4,507 (3,45), 4,517 (2,38), 4,522 (2,56), 5,023 (1,32), 5,064 (6,79), 5,081 (6,73), 5,122 (1,30), 7,892 (0,60), 7,910 (13,13), 7,912 (13,01), 7,936 (0,51), 8,645 (4,58).

Проміжний продукт 320

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота

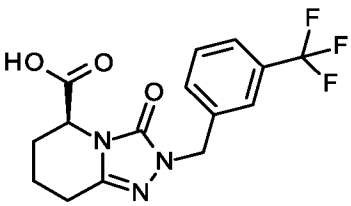


Метил-(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (58,5 мг, 172 мкмоль) закладали у ТГФ (570 мкл) і додавали гідроксид літію (20,6 мг, 861 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 55,0 мг (98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 321

(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота

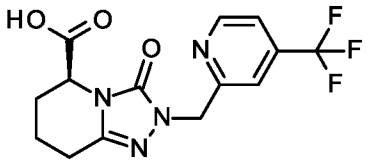


Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (336 мг, 947 мкмоль) розчиняли у ТГФ (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (113 мг, 4,73 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 5 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 218 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 322

(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

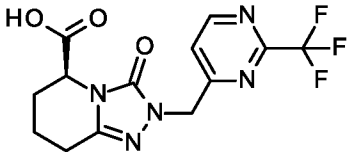


Метил-(5S)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (275 мг, 770 мкмоль) закладали у ТГФ (10 мл) і додавали гідроксид літію (92,2 мг, 3,85 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 247 мг (94 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 323

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

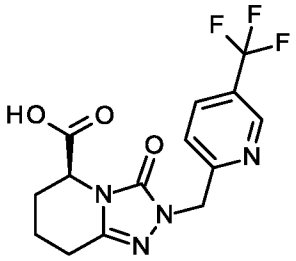


Метил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (49,5 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (16,6 мг, 693 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 45,0 мг (95 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 324

(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

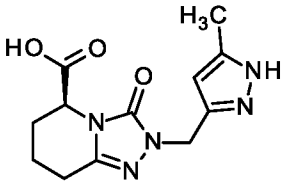


Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (175 мг, 491 мкмоль) закладали у ТГФ (7,0 мл) і додавали гідроксид літію (58,8 мг, 2,46 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 5 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 156 мг (93 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 325

(5S)-2-[(5-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

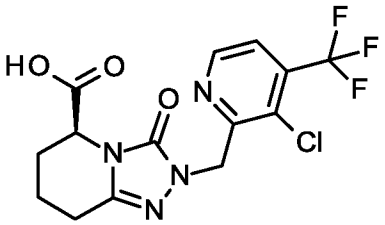


Метил-(5RS)-2-[(5-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (60,0 мг, 206 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і додавали гідроксид літію (24,7 мг, 1,03 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 38,0 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 278 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 326

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

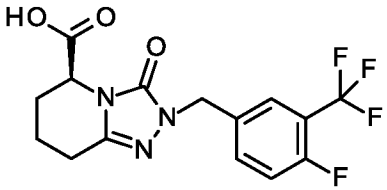


Метил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (137 мг, 351 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (42,0 мг, 1,75 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 107 мг (81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 327

(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

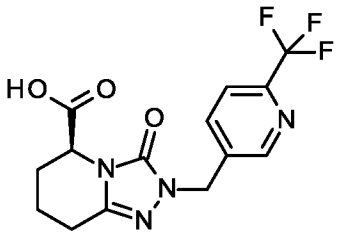


Метил-(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (370 мг, 991 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і додавали гідроксид літію (119 мг, 4,96 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 133 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,03 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 328

(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



Метил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (442 мг, 75 % чистота, 930 мкмоль) закладали у ТГФ (2,7 мл) і додавали гідроксид літію (111 мг, 4,65 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 316 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

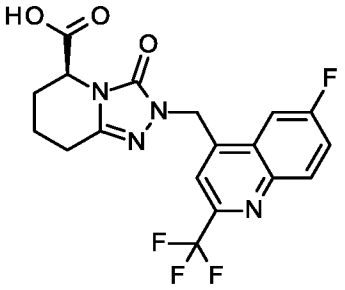
Альтернативний синтез:

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (411 мг, 1,03 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (5,0 мл) і при температурі 0 °C змішували з трифтороцтовою кислотою (1,6 мл, 21 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 798 мг (чистота 90 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 329

(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

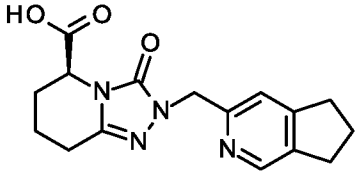


Метил-(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (59,0 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали гідроксид літію (16,6 мг, 695 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 44,0 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 330

(5S)-2-(6,7-дигідро-5H-циклопента[c]піридин-3-іл-метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



Метил-(5S)-2-(6,7-дигідро-5H-циклопента[c]піридин-3-іл-метил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гек-сагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (109 мг, чистота 90 %, 299 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл) і додавали гідроксид літію (35,8 мг, 1,50 ммоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у

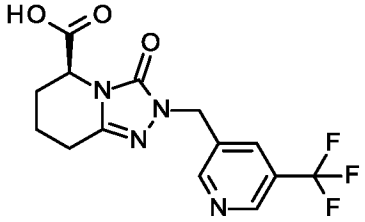
вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 72,0 мг (чистота 43 %, 33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 315 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,645 (7,08), 2,036 (7,44), 2,158 (4,32), 2,859 (16,00), 3,974 (4,21), 4,762 (9,00), 7,462 (5,14), 8,192 (4,78).

Проміжний продукт 331

(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

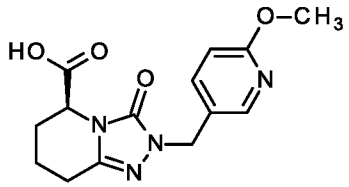


Метил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (40,9 мг, 115 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл, 37 ммоль) і додавали гідроксид літію (13,7 мг, 574 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі концентрували у вакуумі і потім змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 35,4 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 332

(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

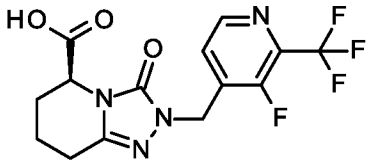


Трет-бутил-(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (761 мг, 2,11 ммоль) розчиняли у дихлорметані (30 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (3,3 мл, 42 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 1,97 г (97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 333

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



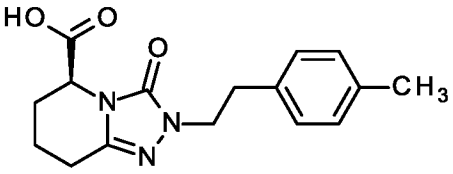
Трет-бутил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (1,37 г, 3,29 ммоль) розчиняли у дихлорметані (25 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (5,1 мл, 66 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 2,07 г (> 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 334

(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-

карбонова кислота



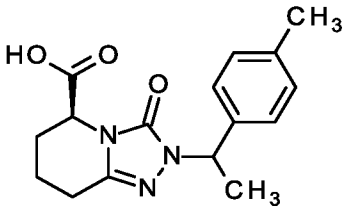
Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (238 мг, 665 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (6,7 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (800 мкл, 10 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 325 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,06), 1,111 (0,44), 1,228 (0,60), 1,534 (1,02), 1,805 (0,42), 1,816 (0,43), 2,066 (1,03), 2,072 (1,19), 2,082 (1,11), 2,094 (0,64), 2,257 (9,22), 2,524 (0,71), 2,568 (0,54), 2,580 (0,54), 2,594 (0,41), 2,633 (0,41), 2,645 (0,71), 2,656 (0,54), 2,863 (1,16), 2,882 (2,43), 2,900 (1,28), 3,766 (0,67), 3,784 (1,69), 3,804 (1,53), 3,824 (0,62), 4,390 (0,71), 4,402 (1,44), 4,415 (0,79), 7,084 (16,00), 7,093 (1,84).

Проміжний продукт 335

(5S)-2-[(1R)-1-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 2 ізомери)



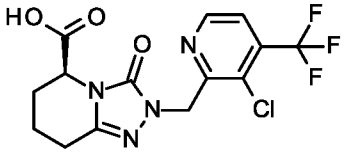
Трет-бутил-(5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (69,8 мг, 195 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,5 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (300 мкл, 3,9 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 73,1 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; MS (ESIneg): m/z = 300 $[M-H]^-$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,62), -0,008 (6,44), 0,008 (6,37), 0,146 (0,65), 1,055 (0,44), 1,291 (0,56), 1,309 (1,08), 1,326 (0,54), 1,532 (0,71), 1,584 (8,87), 1,602 (8,75), 1,799 (0,87), 1,810 (0,79), 1,822 (0,73), 1,832 (0,73), 2,058 (1,44), 2,070 (2,60), 2,081 (2,58), 2,267 (16,00), 2,280 (1,58), 2,327 (1,15), 2,366 (0,85), 2,561 (1,98), 2,576 (1,25), 2,589 (1,21), 2,603 (0,87), 2,632 (0,94), 2,643 (1,50), 2,654 (1,08), 2,669 (1,40), 2,674 (1,37), 2,709 (0,87), 4,414 (0,56), 4,426 (1,52), 4,439 (2,79), 4,450 (1,65), 5,251 (0,56), 5,268 (1,98), 5,286 (1,92), 5,303 (0,54), 7,109 (2,96), 7,129 (5,87), 7,171 (6,58), 7,191 (3,38).

Проміжний продукт 336

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

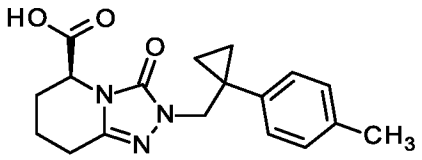


Трет-бутил-(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (794 мг, чистота 94 %, 1,72 ммоль) розчиняли у дихлорметані (28 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтор-оцтовою кислотою (2,7 мл, 34 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 72 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 800 мг (чистота 78 %, 96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 337

(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



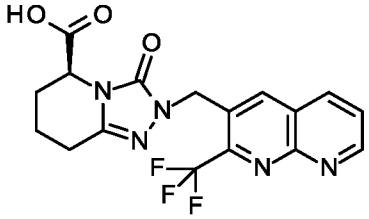
Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (167 мг, 436 мкмоль) розчиняли у дихлор-метані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (670 мкл, 8,7 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 228 мг (чистота 83 %, > 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,90), 0,008 (2,46), 0,708 (0,68), 0,729 (1,89), 0,756 (0,50), 0,783 (2,19), 0,806 (0,89), 0,978 (5,27), 1,110 (1,47), 1,175 (0,42), 1,378 (1,96), 1,406 (0,45), 1,535 (3,25), 1,782 (0,88), 1,988 (0,80), 2,051 (2,35), 2,063 (2,37), 2,074 (1,57), 2,206 (0,47), 2,235 (16,00), 2,328 (0,54), 2,524 (2,40), 2,606 (1,64), 2,615 (0,98), 2,646 (0,76), 2,671 (0,54), 3,729 (2,03), 3,765 (3,10), 3,877 (3,00), 3,913 (1,98), 4,363 (1,59), 4,374 (3,00), 4,387 (1,53), 5,754 (0,48), 7,024 (3,37), 7,044 (5,39), 7,106 (6,44), 7,126 (3,93), 11,356 (0,45).

Проміжний продукт 338

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



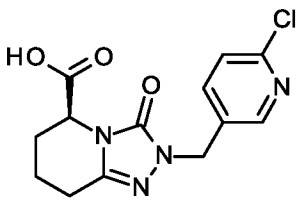
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (146 мг, 326 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (7,0 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (500 мкл, 6,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі ще раз додавали трифтороцтову кислоту (500 мкл, 6,5 ммоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник після цього видаляли у вакуумі. Одержали 252 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,50), -0,008 (3,97), 0,008 (3,74), 0,146 (0,43), 1,111 (2,70), 1,228 (1,92), 1,421 (1,89), 1,535 (16,00), 1,738 (0,70), 1,856 (1,29), 1,890 (1,12), 2,073 (0,69), 2,147 (3,40), 2,160 (3,42), 2,329 (0,91), 2,367 (0,76), 2,585 (2,04), 2,599 (1,53), 2,612 (1,60), 2,627 (1,27), 2,671 (3,07), 2,711 (1,61), 4,550 (2,27), 4,560 (3,95), 4,573 (2,30), 5,243 (10,56), 7,075 (0,58), 7,815 (3,47), 7,825 (3,54), 7,835 (3,67), 7,846 (3,64), 8,380 (7,71), 8,549 (3,54), 8,554 (3,61), 8,570 (3,57), 8,575 (3,38), 9,247 (3,83), 9,252 (4,07), 9,257 (3,95), 9,262 (3,69).

Проміжний продукт 339

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота



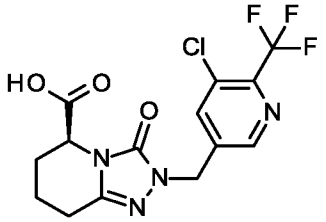
Трет-бутил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (509 мг, чистота 93 %, 1,30 ммоль) розчиняли у дихлорметані (20 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 26 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 850 мг (> 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (4,68), 0,008 (2,69), 1,030 (0,43), 1,045 (0,45), 1,110 (0,93), 1,387 (0,65), 1,505 (1,01), 1,519 (1,03), 1,534 (2,22), 1,809 (1,24), 1,819 (1,24), 1,830 (1,04), 1,841 (0,96), 2,090 (3,32), 2,100 (3,06), 2,112 (1,60), 2,328 (0,73), 2,367 (0,65), 2,519 (3,99), 2,524 (3,96), 2,568 (1,63), 2,582 (1,27), 2,614 (1,34), 2,626 (2,05), 2,636 (1,46), 2,656 (0,81), 2,666 (1,46), 2,669 (1,44), 2,710 (0,57), 4,461 (2,42), 4,473 (4,35), 4,486 (2,19), 4,827 (0,51), 4,909 (16,00), 5,067 (0,79), 5,075 (0,79), 5,088 (0,82), 5,097 (0,79), 5,445 (0,78), 7,500 (4,15), 7,510 (0,76), 7,520 (5,05), 7,703 (3,14), 7,709 (3,08), 7,723 (2,67), 7,730 (2,53), 8,309 (3,43), 8,314 (3,14).

Проміжний продукт 340

(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

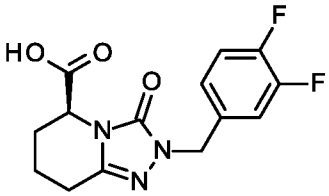


Трет-бутил-(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (156 мг, 360 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при температурі 0 °C змішували з трифтороцтовою кислотою (560 мкл, 7,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 156 мг (чистота 66 %, 76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 341

(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

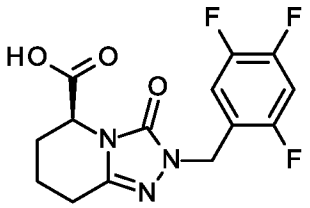


Трет-бутил-(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (900 мг, чистота 78 %, 1,92 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при температурі 0 °C змішували з трифтороцтовою кислотою (3,0 мл, 38 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 590 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 342

(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонова кислота



Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (523 мг, 1,36 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при температурі 0 °C змішували з трифтороцтовою кислотою (2,1 мл, 27 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 774 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

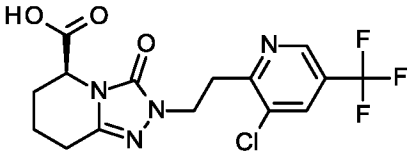
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,82), 0,008 (0,68), 1,118 (6,81), 1,129 (0,42), 1,161 (2,13), 1,170 (0,42), 1,179 (4,32), 1,186 (0,44), 1,197 (2,17), 1,236 (1,91), 1,399 (0,56), 1,469 (0,47), 1,484 (1,04), 1,497 (1,48), 1,511 (1,77), 1,521 (2,46), 1,537 (2,89), 1,548 (2,11), 1,561 (1,23),

1,568 (1,17), 1,582 (0,67), 1,756 (0,53), 1,807 (2,09), 1,820 (2,94), 1,830 (2,93), 1,841 (2,39), 1,852 (2,37), 1,914 (1,15), 1,990 (7,81), 2,055 (0,59), 2,060 (0,54), 2,073 (1,51), 2,082 (3,23), 2,090 (5,04), 2,104 (8,58), 2,115 (7,88), 2,126 (4,11), 2,563 (3,78), 2,576 (3,69), 2,591 (2,87), 2,626 (3,11), 2,638 (4,92), 2,648 (3,42), 2,668 (1,70), 2,679 (2,33), 2,690 (1,39), 4,008 (0,60), 4,025 (1,83), 4,043 (1,80), 4,061 (0,58), 4,477 (5,29), 4,488 (10,00), 4,501 (5,14), 4,757 (1,78), 4,831 (1,52), 4,872 (16,00), 4,878 (15,58), 4,918 (1,43), 7,264 (6,52), 7,282 (7,05), 7,287 (7,36), 7,291 (7,18), 7,304 (7,27), 7,308 (7,32), 7,313 (6,92), 7,331 (6,44), 7,523 (4,17), 7,540 (4,34), 7,548 (5,42), 7,565 (5,28), 7,574 (4,10), 7,591 (3,71), 7,621 (1,61), 7,648 (1,44), 7,673 (1,15), 7,694 (1,09), 7,711 (1,06), 7,733 (1,00), 7,761 (0,87), 7,832 (0,71), 8,138 (0,92).

Проміжний продукт 343

(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



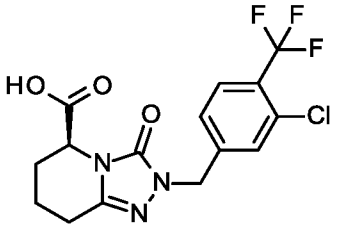
Трет-бутил-(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (120 мг, 269 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (4,0 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (410 мкл, 5,4 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі ще раз додавали трифтороцтову кислоту (300 мкл, 3,9 ммоль) та перемішували протягом ночі. Розчинник після цього видаляли у вакуумі. Одержали 153 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,75), 0,146 (0,75), 0,833 (0,43), 1,038 (0,57), 1,056 (1,21), 1,073 (0,60), 1,110 (2,01), 1,157 (0,57), 1,176 (0,83), 1,236 (1,38), 1,291 (3,19), 1,309 (6,41), 1,327 (3,25), 1,390 (1,90), 1,538 (2,30), 1,566 (1,41), 1,783 (2,07), 1,793 (3,13), 1,805 (3,02), 1,815 (2,61), 1,827 (2,53), 2,047 (4,51), 2,060 (8,10), 2,076 (7,58), 2,089 (3,88), 2,328 (1,64), 2,366 (1,32), 2,522 (9,65), 2,563 (3,56), 2,606 (3,36), 2,618 (5,69), 2,629 (3,53), 2,648 (1,92), 2,660 (3,30), 2,671 (3,02), 2,710 (1,35), 3,291 (7,47), 3,309 (16,00), 3,328 (8,53), 3,432 (0,63), 3,449 (0,69), 4,004 (1,58), 4,022 (2,90), 4,039 (5,49), 4,057 (9,91), 4,081 (9,13), 4,099 (5,34), 4,116 (2,82), 4,135 (1,58), 4,384 (6,49), 4,396 (12,67), 4,408 (6,69), 4,415 (4,71), 4,433 (4,22), 4,450 (2,56), 4,729 (2,82), 8,414 (9,91), 8,881 (10,08).

Проміжний продукт 344

(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



Трет-бутил-(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (523 мг, 1,21 ммоль) розчиняли у дихлормета-ні (10 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 24 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 175 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

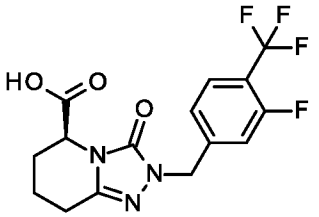
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,69), 0,008 (2,18), 0,018 (0,56), 0,837 (0,57), 1,227 (0,51), 1,235 (0,42), 1,460 (0,42), 1,515 (1,26), 1,527 (1,23), 1,543 (1,10), 1,822 (1,58), 1,834 (1,53), 1,844 (1,29), 1,855 (1,31), 2,108 (4,38), 2,118 (4,15), 2,130 (2,21), 2,328 (0,63), 2,366 (0,62), 2,524 (2,14), 2,558 (2,84), 2,573 (1,97), 2,586 (2,06), 2,600 (1,62), 2,631 (1,67), 2,643 (2,69), 2,653 (1,89), 2,674 (1,29), 2,683 (1,20), 2,695 (0,72), 2,710 (0,63), 4,107 (0,72), 4,322 (1,38), 4,490 (3,29), 4,501 (5,97), 4,514 (3,19), 4,588 (0,53), 4,973 (16,00), 7,391 (3,50), 7,412 (3,86), 7,561 (7,11), 7,835 (6,26), 7,855 (5,71).

Проміжний продукт 345

(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-

а]піридин-5-карбонова кислота

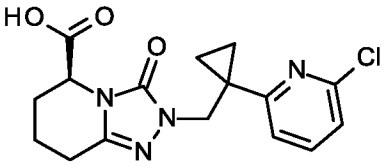


Трет-бутил-(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (707 мг, 1,70 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (10 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (2,6 мл, 34 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 611 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 346

(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



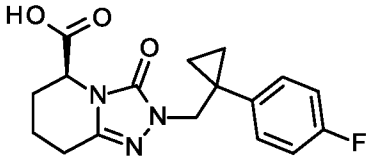
Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гек-сагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (224 мг, 554 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (850 мкл, 11 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 330 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,48), 1,113 (1,42), 1,143 (0,85), 1,164 (10,97), 1,176 (15,26), 1,194 (2,29), 1,231 (0,88), 1,278 (0,44), 1,299 (0,48), 1,379 (0,87), 1,450 (0,49), 1,468 (0,79), 1,485 (1,13), 1,499 (1,16), 1,513 (1,06), 1,536 (4,67), 1,545 (0,54), 1,600 (0,68), 1,762 (0,79), 1,770 (1,14), 1,779 (1,55), 1,793 (1,54), 1,803 (1,35), 1,815 (1,28), 1,825 (1,00), 1,989 (5,49), 2,063 (4,19), 2,073 (4,25), 2,470 (0,72), 2,484 (1,00), 2,590 (1,40), 2,600 (2,51), 2,612 (1,97), 2,622 (0,54), 2,631 (0,82), 2,642 (1,22), 2,654 (0,82), 3,784 (0,51), 4,005 (0,47), 4,023 (1,38), 4,040 (1,38), 4,058 (0,74), 4,091 (16,00), 4,369 (0,48), 4,381 (0,93), 4,394 (0,53), 4,419 (2,40), 4,431 (4,64), 4,444 (2,31), 7,239 (4,53), 7,259 (4,97), 7,312 (0,46), 7,582 (4,49), 7,601 (6,06), 7,696 (3,81), 7,716 (6,11), 7,735 (2,62), 11,361 (0,58), 12,173 (0,58).

Проміжний продукт 347

(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

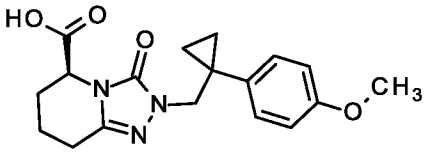


Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (557 мг, 1,44 ммоль) розчиняли у дихлормета-ні (10 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (2,2 мл, 29 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 743 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 348

(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



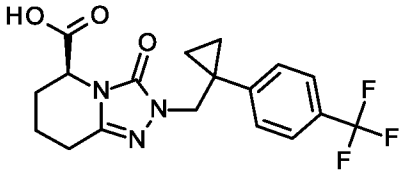
Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (222 мг, 555 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (850 мкл, 11 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 373 мг (чистота 70 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,45), -0,008 (3,69), 0,008 (3,61), 0,146 (0,45), 0,678 (1,71), 0,689 (1,42), 0,704 (5,29), 0,726 (1,23), 0,752 (5,96), 0,776 (2,07), 0,916 (1,06), 0,926 (0,88), 0,940 (3,89), 0,950 (14,15), 0,962 (3,42), 0,985 (0,74), 1,045 (0,41), 1,056 (0,73), 1,111 (5,66), 1,116 (0,71), 1,149 (0,79), 1,166 (1,71), 1,184 (0,73), 1,228 (1,91), 1,278 (1,68), 1,291 (4,42), 1,309 (8,19), 1,327 (4,14), 1,381 (0,70), 1,507 (1,73), 1,520 (1,61), 1,535 (1,64), 1,568 (0,69), 1,737 (0,63), 1,775 (1,48), 1,788 (2,14), 1,798 (2,10), 1,809 (1,73), 1,820 (1,70), 2,005 (0,41), 2,032 (2,15), 2,040 (3,48), 2,054 (5,96), 2,065 (5,63), 2,076 (3,11), 2,328 (0,71), 2,367 (0,51), 2,474 (1,41), 2,524 (2,92), 2,558 (2,48), 2,599 (2,19), 2,611 (3,64), 2,622 (2,47), 2,641 (1,28), 2,652 (1,75), 2,665 (1,41), 2,711 (0,54), 3,432 (0,50), 3,653 (0,98), 3,737 (8,71), 3,754 (1,02), 3,764 (0,54), 3,771 (0,63), 3,814 (0,58), 3,836 (8,44), 3,872 (5,20), 4,119 (0,45), 4,132 (0,45), 4,137 (0,42), 4,357 (3,69), 4,369 (6,99), 4,381 (3,73), 4,397 (1,29), 4,415 (3,38), 4,433 (3,32), 4,451 (1,21), 4,463 (0,41), 4,472 (0,41), 5,344 (2,22), 6,767 (1,50), 6,774 (13,78), 6,779 (5,45), 6,791 (5,03), 6,796 (16,00), 7,120 (1,81), 7,127 (15,91), 7,132 (5,25), 7,144 (4,97), 7,149 (14,17), 7,156 (2,15), 11,357 (0,40).

Проміжний продукт 349

(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



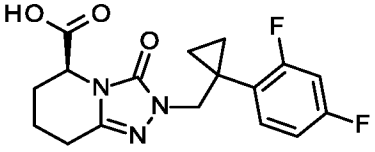
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (113 мг, 258 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (1,5 мл) і при температурі 0 °С змішували з трифтороцтовою кислотою (400 мкл, 5,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 115 мг (чистота 88 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,78), 0,008 (6,17), 0,146 (0,86), 0,866 (2,35), 0,893 (4,18), 0,926 (4,29), 0,951 (2,69), 1,038 (1,78), 1,055 (3,61), 1,073 (1,88), 1,110 (8,13), 1,127 (14,72), 1,227 (4,55), 1,291 (7,84), 1,309 (16,00), 1,327 (8,00), 1,358 (1,25), 1,492 (1,75), 1,736 (1,44), 1,785 (2,20), 1,795 (2,14), 1,817 (1,83), 2,052 (6,41), 2,064 (5,80), 2,327 (1,59), 2,366 (0,94), 2,465 (1,52), 2,601 (3,82), 2,612 (2,54), 2,643 (1,86), 2,670 (1,75), 2,710 (0,97), 3,414 (0,65), 3,431 (1,86), 3,449 (1,83), 3,467 (0,71), 3,859 (1,78), 3,895 (13,78), 3,903 (13,73), 3,940 (1,96), 4,371 (7,48), 4,382 (11,03), 4,396 (8,89), 4,415 (10,17), 4,433 (9,93), 4,451 (5,59), 7,438 (9,57), 7,459 (12,99), 7,569 (13,54), 7,589 (10,01).

Проміжний продукт 350

(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



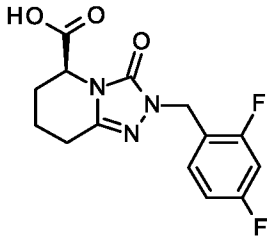
Трет-бутил-(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (256 мг, 630 мкмоль) розчиняли у

дихлорметані (3,7 мл) і при температурі 0 °C змішували з трифтороцтовою кислотою (970 мкл, 13 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 391 мг (чистота 81 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 351

(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



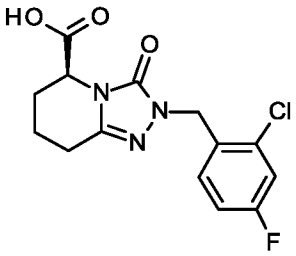
Трет-бутил-(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (443 мг, 1,21 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 24 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 530 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,62), -0,008 (6,71), 0,008 (4,59), 0,146 (0,59), 1,038 (0,42), 1,056 (0,82), 1,110 (1,70), 1,122 (0,42), 1,175 (0,48), 1,181 (0,40), 1,227 (0,42), 1,291 (6,89), 1,309 (13,99), 1,327 (6,97), 1,392 (1,44), 1,475 (1,13), 1,488 (1,88), 1,522 (2,43), 1,534 (3,07), 1,550 (1,54), 1,569 (0,80), 1,787 (2,21), 1,799 (3,27), 1,810 (3,22), 1,821 (2,85), 1,832 (2,72), 1,988 (0,80), 2,063 (4,96), 2,075 (8,83), 2,084 (8,61), 2,092 (8,01), 2,104 (4,30), 2,328 (0,73), 2,367 (0,62), 2,570 (3,82), 2,603 (3,86), 2,614 (5,91), 2,625 (4,13), 2,645 (2,19), 2,656 (2,80), 2,668 (2,25), 2,710 (0,82), 3,432 (0,44), 3,449 (0,44), 4,397 (1,83), 4,415 (5,54), 4,433 (5,58), 4,448 (6,82), 4,460 (11,96), 4,473 (6,07), 4,517 (0,42), 4,783 (0,99), 4,805 (3,20), 4,844 (15,73), 4,860 (16,00), 4,899 (3,40), 5,097 (1,19), 5,127 (1,32), 5,475 (1,65), 5,753 (0,97), 7,047 (2,49), 7,052 (2,65), 7,069 (5,60), 7,074 (5,92), 7,090 (3,24), 7,095 (3,35), 7,221 (3,60), 7,227 (3,42), 7,246 (5,56), 7,251 (5,25), 7,271 (3,80), 7,277 (3,66), 7,290 (3,64), 7,307 (4,64), 7,311 (7,06), 7,328 (6,95), 7,349 (3,11).

Проміжний продукт 352

(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота



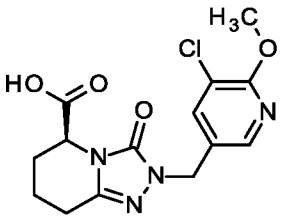
Трет-бутил-(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (371 мг, 970 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,5 мл, 19 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 580 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,110 (1,55), 1,157 (0,51), 1,175 (1,15), 1,192 (0,58), 1,227 (0,70), 1,404 (1,18), 1,520 (1,43), 1,534 (1,96), 1,548 (1,29), 1,561 (0,93), 1,580 (0,48), 1,802 (1,27), 1,813 (1,85), 1,824 (1,81), 1,836 (1,52), 1,847 (1,48), 1,988 (1,90), 2,073 (4,52), 2,092 (4,73), 2,099 (5,07), 2,108 (4,79), 2,119 (2,69), 2,328 (0,57), 2,366 (0,50), 2,585 (1,84), 2,617 (2,00), 2,628 (3,21), 2,639 (2,14), 2,659 (1,19), 2,670 (2,01), 2,681 (0,96), 2,710 (0,53), 4,021 (0,47), 4,038 (0,48), 4,470 (3,11), 4,482 (5,98), 4,495 (3,09), 4,857 (0,87), 4,898 (16,00), 4,940 (0,98), 5,144 (1,15), 5,158 (1,19), 5,398 (0,94), 5,504 (1,36), 5,753 (0,75), 7,190 (1,16), 7,196 (1,23), 7,211 (3,51), 7,217 (3,73), 7,232 (2,72), 7,238 (2,93), 7,250 (4,64), 7,266 (4,90), 7,287 (2,11), 7,459 (2,87), 7,465 (2,85), 7,481 (2,93), 7,487 (2,91).

Проміжний продукт 353

(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

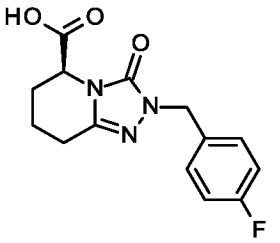


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (718 мг, 1,82 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,8 мл, 36 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 781 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 339 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 354

(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

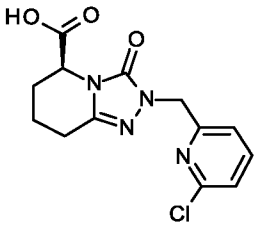


Трет-бутил-(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (299 мг, 862 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,3 мл, 17 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 4 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 397 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 355

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонова кислота

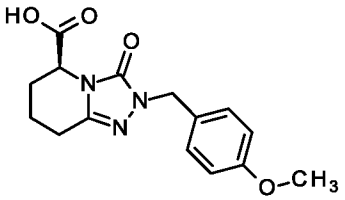


Трет-бутил-(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (372 мг, 1,02 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,6 мл, 20 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 554 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 356

(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

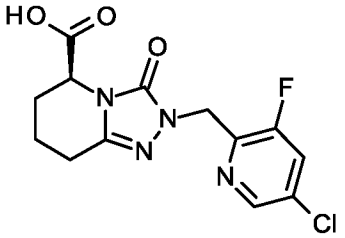


Трет-бутил-(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (129 мг, 359 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (550 мкл, 7,2 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 258 мг (чистота 50 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 357

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

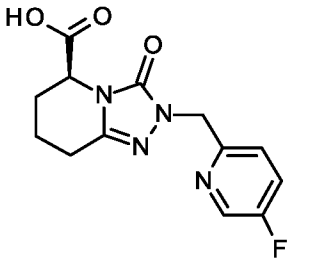


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (465 мг, 1,21 ммоль) розчиняли у дихлормета-ні (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 24 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі повторно додавали трифтороцтову кислоту (0,19 мл, 2,4 ммоль) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчинник після цього видаляли у вакуумі. Одержали 813 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 358

(5S)-2-[(5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота

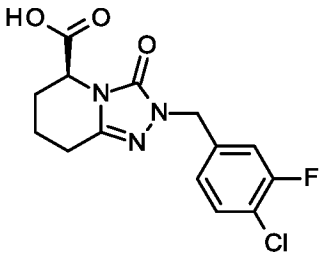


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (345 мг, 989 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,5 мл, 20 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 549 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 359

(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота

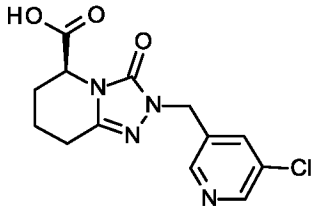


Трет-бутил-(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (363 мг, 951 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (8,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,5 мл, 19 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 454 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 360

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонова кислота

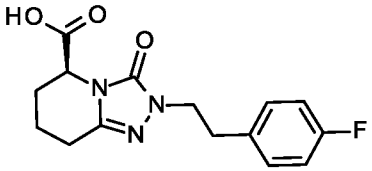


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (450 мг, 1,23 ммоль) розчиняли у дихлорметані (12 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 380 мг (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,5 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 361

(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота

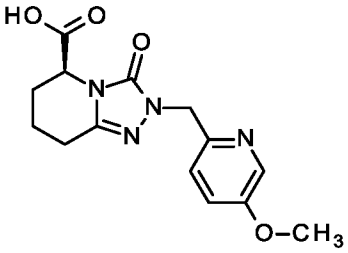


Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (340 мг, 941 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,4 мл, 19 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 484 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 362

(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



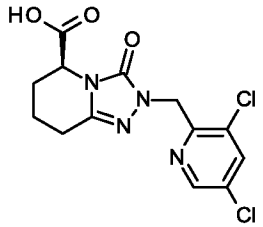
Трет-бутил-(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (196 мг, 544 мкмоль) розчиняли у дихлорметані і при

кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (420 мкл, 5,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі ще раз додавали трифтороцтову кислоту (840 мкл, 11 ммоль) та перемішували протягом 6 годин. Розчинник після цього видаляли у вакуумі. Одержали 302 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 363

(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



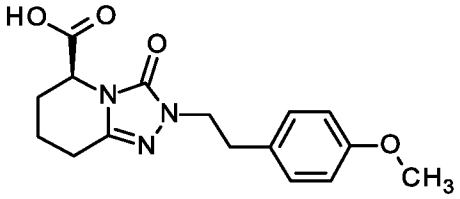
Трет-бутил-(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (563 мг, 1,41 ммоль) розчиняли у дихлорметані (29 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,2 мл, 28 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 823 мг (чистота 72 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,94), 0,008 (2,31), 1,110 (0,45), 1,228 (0,43), 1,341 (0,41), 1,412 (16,00), 1,522 (0,93), 1,535 (1,80), 1,796 (1,19), 1,807 (1,15), 1,818 (1,05), 1,829 (1,01), 1,988 (0,57), 2,071 (2,07), 2,082 (3,10), 2,092 (2,96), 2,561 (1,34), 2,588 (1,36), 2,599 (2,22), 2,611 (1,52), 2,630 (0,75), 2,641 (1,00), 2,653 (0,60), 2,671 (0,48), 3,914 (1,27), 4,438 (0,62), 4,453 (1,95), 4,466 (3,78), 4,478 (1,88), 4,618 (0,42), 4,855 (1,24), 4,991 (1,12), 5,030 (8,30), 5,041 (9,08), 5,081 (1,19), 6,473 (0,41), 8,250 (4,12), 8,256 (5,12), 8,560 (1,18), 8,567 (5,22), 8,572 (4,55).

Проміжний продукт 364

(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбонова кислота

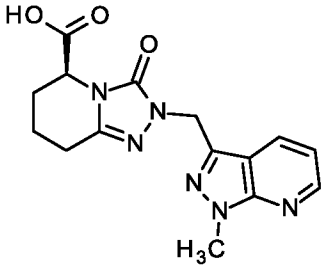


Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (369 мг, 987 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,5 мл, 20 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 489 мг (чистота 85 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 365

(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



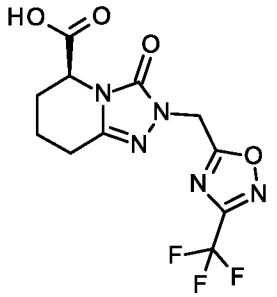
Трет-бутил-(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (203 мг, чистота 88 %, 465 мкмоль)

розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (720 мкл, 9,3 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 284 мг (89 % чистота, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 366

(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

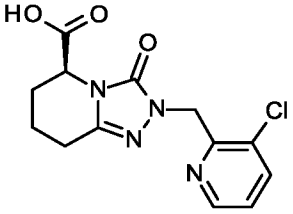


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (322 мг, 826 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (7,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,3 мл, 17 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 344 мг (чистота 82 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 367

(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



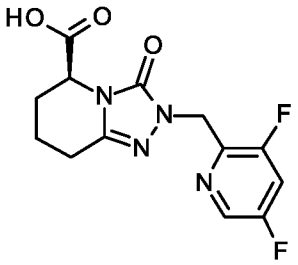
Трет-бутил-(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (268 мг, 735 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (6,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,1 мл, 15 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 409 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,47), 0,008 (2,02), 1,111 (1,99), 1,228 (0,41), 1,415 (2,49), 1,513 (1,50), 1,535 (7,93), 1,551 (1,72), 1,564 (1,47), 1,577 (1,09), 1,592 (0,52), 1,787 (1,50), 1,798 (2,36), 1,809 (2,25), 1,820 (2,06), 1,831 (1,96), 1,844 (1,39), 2,074 (3,75), 2,086 (6,76), 2,097 (6,56), 2,110 (3,53), 2,368 (0,55), 2,482 (1,65), 2,524 (4,66), 2,565 (2,75), 2,588 (2,68), 2,600 (4,31), 2,612 (2,90), 2,631 (1,42), 2,641 (1,91), 2,654 (1,08), 2,672 (0,46), 2,712 (0,64), 4,458 (4,22), 4,470 (8,12), 4,482 (4,10), 4,993 (3,18), 5,033 (15,85), 5,050 (16,00), 5,090 (3,22), 5,642 (0,42), 6,764 (0,71), 7,378 (5,76), 7,389 (5,97), 7,398 (6,17), 7,410 (6,32), 7,926 (6,28), 7,929 (6,34), 7,946 (6,01), 7,949 (5,82), 8,468 (6,23), 8,472 (6,05), 8,480 (6,31), 8,483 (5,78).

Проміжний продукт 368

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

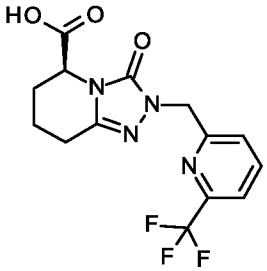


Трет-бутил-(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (90,1 мг, 246 мкмоль) розчиняли у дихлор-метані (2,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (380 мкл, 4,9 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 103 мг (чистота 90 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 369

(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

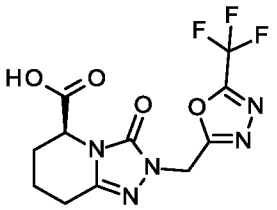


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (256 мг, чистота 89 %, 571 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (880 мкл, 11 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 256 мг (85 % чистота, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 370

(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

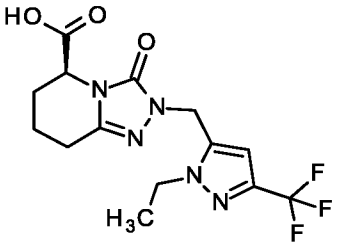


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (735 мг, чистота 66 %, 1,25 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 4 діб при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 415 мг (чистота 80 %, 80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 371

(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

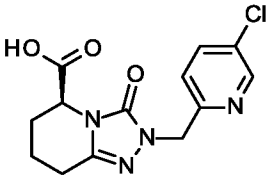


Трет-бутил-(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (283 мг, чистота 89 %, 606 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (930 мкл, 12 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 400 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 372

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонова кислота

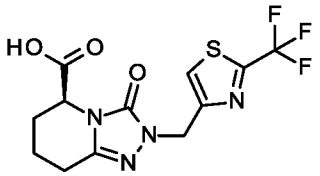


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (450 мг, 1,23 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 380 мг (чистота 66 %, 66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 373

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

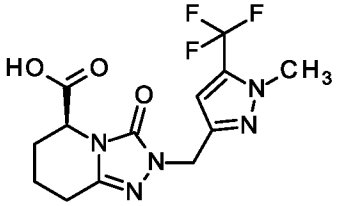


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (500 мг, 1,24 ммоль) розчиняли у дихлорметані (8,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 430 мг (чистота 73 %, 73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 374

(5S)-2-{[1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



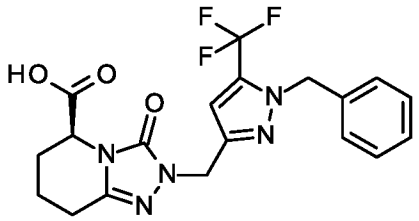
Трет-бутил-(5S)-2-{[1-метил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (92,0 мг, 229 мкмоль) розчиняли у

дихлорметані (2,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (350 мкл, 4,6 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 72 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 79,0 мг (чистота 70%, 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,07 хв.; МС (ESIpos): m/z = 346 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 375

(5S)-2-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

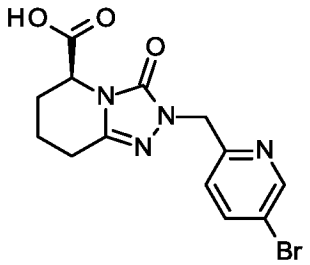


Трет-бутил-(5S)-2-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-піразол-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (781 мг, чистота 75 %, 1,23 ммоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (1,9 мл, 25 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 72 годин повторно додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 12,4 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при температурі 40 °C. Розчинник після цього видаляли у вакуумі. Одержали 976 мг (чистота 70 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 376

(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонова кислота



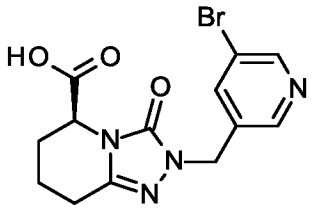
Трет-бутил-(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (580 мг, 1,42 ммоль) розчиняли у дихлорметані (91 мкл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,2 мл, 28 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 1,01 г (> 100 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,03), 0,146 (1,10), 1,110 (0,61), 1,176 (0,61), 1,192 (0,61), 1,227 (0,49), 1,409 (2,10), 1,535 (2,52), 1,819 (2,50), 1,830 (2,38), 1,841 (2,08), 1,852 (2,01), 1,988 (0,79), 2,098 (6,34), 2,107 (6,48), 2,328 (1,12), 2,367 (0,79), 2,564 (3,17), 2,577 (3,13), 2,591 (2,47), 2,619 (2,64), 2,630 (4,34), 2,641 (2,94), 2,661 (1,68), 2,671 (2,99), 2,711 (0,82), 4,473 (4,15), 4,485 (8,00), 4,498 (4,10), 4,528 (0,72), 4,769 (4,73), 4,867 (2,29), 4,908 (15,70), 4,919 (16,00), 4,960 (2,43), 5,224 (0,98), 5,831 (1,91), 7,162 (8,61), 7,183 (9,17), 7,532 (0,89), 7,552 (0,98), 8,024 (5,67), 8,030 (5,78), 8,045 (5,62), 8,051 (5,67), 8,102 (0,70), 8,117 (0,65), 8,654 (7,14), 8,659 (7,02), 8,697 (0,63).

Проміжний продукт 377

(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонова кислота



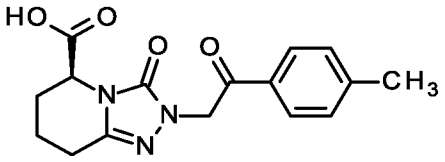
Трет-бутил-(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (146 мг, 357 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,9 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (550 мкл, 7,1 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 199 мг (чистота 89 %, > 100 % % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,87), 0,008 (2,73), 1,111 (0,85), 1,226 (0,54), 1,244 (2,70), 1,260 (2,67), 1,274 (1,67), 1,391 (9,28), 1,509 (1,14), 1,522 (1,13), 1,535 (3,08), 1,815 (1,43), 1,825 (1,40), 1,836 (1,22), 1,847 (1,20), 2,093 (3,51), 2,100 (3,75), 2,109 (3,48), 2,121 (1,86), 2,328 (0,61), 2,524 (2,13), 2,568 (1,92), 2,581 (1,92), 2,595 (1,53), 2,627 (1,61), 2,639 (2,57), 2,650 (1,73), 2,670 (1,47), 2,679 (1,38), 2,692 (0,70), 4,479 (2,53), 4,491 (4,87), 4,503 (2,51), 4,893 (0,40), 4,934 (16,00), 4,974 (0,48), 5,839 (1,06), 7,703 (0,95), 7,893 (3,04), 7,897 (5,36), 7,903 (3,24), 7,919 (0,56), 8,465 (5,32), 8,469 (5,56), 8,643 (4,66), 8,649 (4,90), 9,090 (0,42).

Проміжний продукт 378

(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



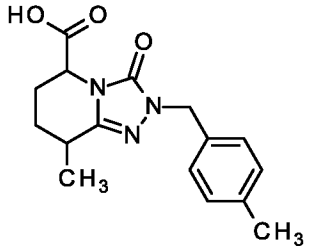
Трет-бутил-(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (226 мг, чистота 99 %, 603 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (9,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (930 мкл, 12 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 190 мг (100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,13), 1,110 (1,66), 1,419 (0,45), 1,535 (2,08), 1,566 (0,73), 1,577 (0,67), 1,828 (0,81), 1,861 (0,67), 1,988 (0,60), 2,098 (1,30), 2,109 (2,54), 2,121 (2,51), 2,328 (0,50), 2,366 (0,49), 2,398 (16,00), 2,580 (1,52), 2,594 (1,27), 2,607 (1,36), 2,621 (1,07), 2,635 (1,10), 2,647 (1,65), 2,658 (1,19), 2,687 (0,71), 2,710 (0,63), 4,466 (1,43), 4,480 (2,76), 4,491 (1,53), 5,221 (11,53), 7,359 (4,46), 7,380 (5,04), 7,912 (5,54), 7,933 (5,39).

Проміжний продукт 379

(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



Трет-бутил-(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (39,5 мг, 111 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 26 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Залишок змішували з водою і дихлорметаном. Органічну фазу відокремлювали і водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 27,2 мг (82 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

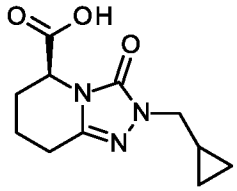
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 302 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (4,03), 0,008 (2,37), 0,854 (0,43), 1,162 (6,13), 1,179 (6,09), 1,194 (1,00), 1,200 (0,78), 1,210 (0,80), 1,235 (3,03), 1,259 (1,66), 1,298 (1,05), 1,878 (0,53), 1,888 (0,41), 1,900 (0,43), 2,074 (0,43), 2,110 (0,53), 2,141 (1,26), 2,148 (1,20), 2,245 (0,73), 2,271 (11,10), 2,327 (0,46), 2,518 (2,94), 2,523 (2,66), 2,669 (0,61), 2,674 (0,46), 2,685 (0,45), 2,700

(0,64), 2,709 (0,70), 2,716 (0,77), 2,731 (0,58), 4,471 (0,92), 4,478 (1,27), 4,487 (0,82), 4,492 (0,88), 4,739 (0,98), 4,778 (2,39), 4,825 (2,35), 4,864 (1,01), 5,754 (2,62), 7,105 (0,61), 7,127 (16,00), 7,145 (0,72).

Проміжний продукт 380

(5S)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота



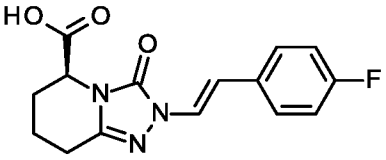
Трет-бутил-(5S)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (174 мг, 593 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (6,0 мл) і з крижаним охолодженням змішували з трифтороцтовою кислотою (3,0 мл, 39 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 231 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,18), 0,262 (1,91), 0,274 (8,08), 0,285 (8,53), 0,297 (2,52), 0,313 (0,57), 0,427 (1,63), 0,438 (8,30), 0,442 (7,40), 0,458 (8,82), 0,475 (1,47), 0,488 (0,45), 1,034 (0,65), 1,039 (0,94), 1,051 (1,82), 1,059 (1,78), 1,071 (2,90), 1,083 (1,70), 1,088 (1,77), 1,101 (0,92), 1,111 (3,14), 1,403 (1,07), 1,493 (0,71), 1,513 (1,50), 1,527 (1,76), 1,540 (1,95), 1,550 (1,73), 1,564 (1,44), 1,578 (1,34), 1,590 (0,60), 1,806 (2,26), 1,817 (2,13), 1,828 (2,01), 1,839 (1,90), 1,852 (1,35), 2,060 (3,96), 2,072 (7,12), 2,083 (6,87), 2,097 (3,54), 2,105 (1,98), 2,558 (4,03), 2,572 (2,98), 2,585 (3,06), 2,599 (2,54), 2,628 (2,55), 2,639 (4,08), 2,651 (2,76), 2,670 (1,62), 2,681 (1,95), 2,693 (1,10), 3,482 (16,00), 3,499 (15,83), 4,377 (0,51), 4,409 (3,82), 4,422 (7,29), 4,434 (3,82), 11,357 (0,41).

Проміжний продукт 381

(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбонова кислота



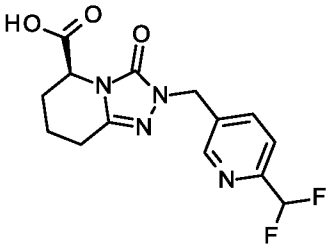
Трет-бутил-(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (150 мг, 417 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (500 мкл, 6,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 198 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 304 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,58), -0,008 (5,47), 0,008 (4,55), 0,146 (0,64), 1,030 (0,46), 1,045 (0,49), 1,106 (2,56), 1,110 (3,05), 1,176 (0,43), 1,235 (0,52), 1,311 (2,50), 1,326 (2,02), 1,338 (2,38), 1,423 (1,31), 1,505 (0,82), 1,535 (12,52), 1,554 (1,92), 1,566 (1,80), 1,744 (0,46), 1,865 (2,23), 1,875 (2,20), 1,887 (1,98), 1,897 (1,86), 1,909 (1,40), 2,111 (3,66), 2,123 (6,38), 2,133 (6,11), 2,328 (1,16), 2,367 (1,25), 2,524 (3,18), 2,625 (1,16), 2,640 (1,50), 2,652 (1,25), 2,668 (4,21), 2,683 (2,81), 2,695 (2,90), 2,710 (3,30), 2,739 (2,38), 2,751 (3,97), 2,762 (2,63), 2,782 (1,28), 2,793 (1,83), 2,806 (0,95), 4,114 (3,30), 4,525 (5,50), 4,538 (9,65), 4,550 (5,16), 5,754 (1,40), 6,751 (8,85), 6,788 (9,83), 7,121 (7,97), 7,143 (16,00), 7,166 (8,61), 7,384 (11,48), 7,420 (10,23), 7,542 (8,09), 7,556 (9,16), 7,564 (8,52), 7,578 (7,27).

Проміжний продукт 382

(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

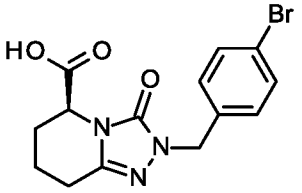


Трет-бутил-(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (200 мг, чистота 86 %, 452 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (4,5 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (2,0 мл, 26 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 3,5 годин при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 615 мг (чистота 25 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 325 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 383

(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

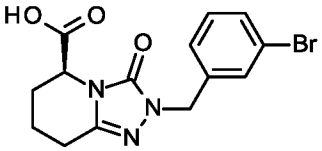


Трет-бутил-(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (201 мг, чистота 74 %, 365 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,7 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (500 мкл, 6,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 268 мг (чистота 47 %, 98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 384

(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота

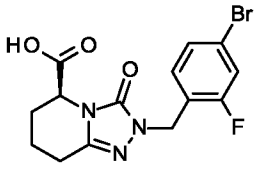


Трет-бутил-(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбоксилат (256 мг, 590 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (4,5 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (500 мкл, 6,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 346 мг (чистота 59 %, 98 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 385

(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота

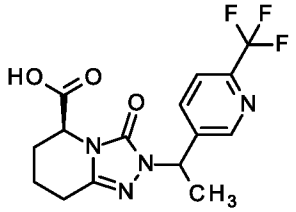


Трет-бутил-(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбоксилат (135 мг, 317 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (3,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (300 мкл, 3,9 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 174 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 386

(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 1)

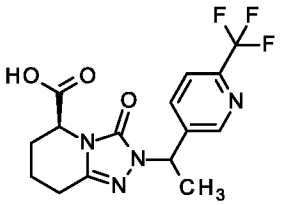


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (ізомер 1) (97,0 мг, 235 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (200 мкл, 2,6 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 154 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 387

(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 2)

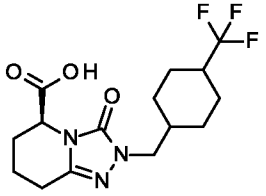


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (ізомер 2) (86,0 мг, 209 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (200 мкл, 2,6 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 133 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 388

(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



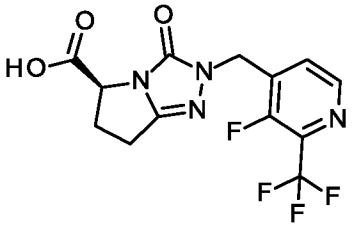
Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 2 ізомери) (112 мг, 264 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (5,0 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (500 мкл, 6,5 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 153 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,53), -0,008 (16,00), 0,008 (13,04), 0,147 (1,83), 1,030 (2,72), 1,110 (9,48), 1,191 (2,96), 1,249 (3,95), 1,395 (3,01), 1,491 (10,32), 1,535 (8,54), 1,685 (3,56), 1,828 (5,53), 2,079 (9,98), 2,328 (2,17), 2,366 (1,78), 2,524 (6,22), 2,569 (4,20), 2,583 (3,11), 2,631 (5,33), 2,670 (3,90), 3,457 (4,64), 3,474 (4,79), 3,609 (5,04), 3,622 (5,68), 3,642 (4,54), 4,424 (8,54), 4,436 (8,69), 4,448 (4,00), 4,970 (3,75).

Проміжний продукт 389

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонова кислота

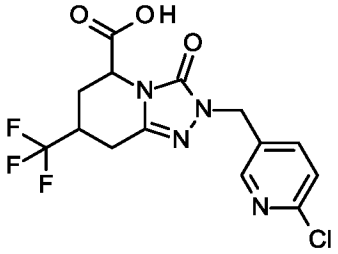


Метил-(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагід-ро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбоксилат (243 мг, чистота 75 %, 506 мкмоль) закладали у ТГФ (2,5 мл) і воду (2,5 мл) і додавали гідроксид літію (60,6 мг, 2,53 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 90 хвилин при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Розчинник концентрували і водну фазу тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 264 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 347 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 390

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



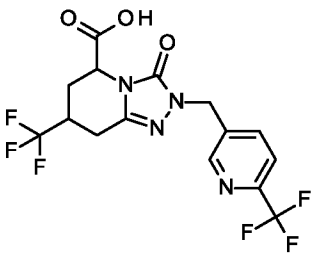
Етил-(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (500 мг, 1,24 ммоль) закладали у ТГФ (10 мл) і при температурі 0 °C додавали метанолат натрію (850 мкл, 21 % в етанолі, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі 0 °C і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду і підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 479 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,094 (0,28), 1,157 (2,06), 1,170 (1,54), 1,175 (4,26), 1,193 (2,09), 1,240 (0,19), 1,271 (0,24), 1,786 (0,19), 1,817 (0,21), 1,908 (2,01), 1,988 (7,50), 2,224 (0,42), 2,240 (0,55), 2,259 (1,12), 2,275 (1,16), 2,288 (1,30), 2,304 (1,30), 2,319 (2,92), 2,352 (1,02), 2,667 (0,88), 2,696 (3,39), 2,720 (3,41), 2,749 (0,95), 2,874 (0,20), 2,951 (0,48), 2,977 (2,16), 3,005 (1,87), 3,034 (0,37), 4,002 (0,61), 4,021 (1,81), 4,038 (1,78), 4,056 (0,60), 4,394 (0,20), 4,409 (0,23), 4,421 (0,22), 4,437 (0,19), 4,689 (2,91), 4,700 (2,65), 4,921 (1,26), 4,948 (16,00), 7,507 (4,76), 7,515 (0,69), 7,527 (5,86), 7,715 (3,26), 7,721 (3,37), 7,735 (3,05), 7,742 (3,13), 7,756 (0,28), 8,317 (4,42), 8,322 (4,42), 8,336 (0,48), 13,683 (0,28).

Проміжний продукт 391

(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (480 мг, 1,10 ммоль) закладали у ТГФ (20 мл) і при температурі 0 °C додавали метанолат натрію (760 мкл, 21 % в етанолі, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували

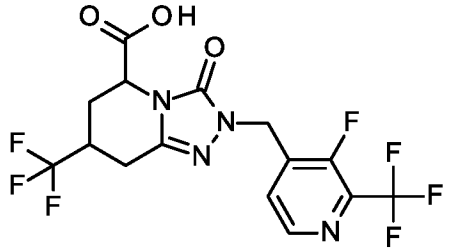
протягом 20 хвилин при температурі 0 °C і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали крижану воду і підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 577 мг (чистота 88 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,57), 0,008 (0,56), 1,157 (4,39), 1,169 (1,76), 1,175 (9,00), 1,192 (4,46), 1,908 (1,38), 1,988 (16,00), 2,266 (0,42), 2,283 (0,44), 2,296 (0,49), 2,311 (0,46), 2,328 (1,28), 2,366 (0,50), 2,524 (0,59), 2,675 (0,40), 2,706 (1,29), 2,729 (1,28), 2,986 (0,84), 3,014 (0,71), 4,003 (1,29), 4,021 (3,80), 4,038 (3,75), 4,056 (1,23), 4,701 (0,89), 4,706 (1,09), 4,717 (0,99), 5,047 (0,49), 5,076 (5,23), 7,900 (0,82), 7,920 (2,75), 7,933 (1,79), 7,937 (1,59), 7,954 (0,60), 7,958 (0,60), 8,659 (1,66).

Проміжний продукт 392

(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



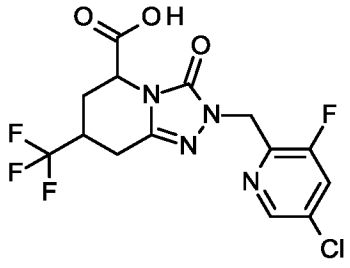
Етил-(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (440 мг, 964 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) і воду (5,0 мл) та додавали гідроксид літію (69,3 мг, 2,89 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 372 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,91), -0,008 (8,08), 0,008 (7,23), 0,146 (0,98), 1,106 (2,33), 1,110 (1,68), 1,157 (4,28), 1,175 (8,94), 1,193 (4,49), 1,236 (0,42), 1,839 (0,46), 1,908 (14,96), 1,988 (16,00), 2,239 (0,66), 2,254 (0,89), 2,273 (1,85), 2,289 (1,87), 2,303 (2,06), 2,319 (2,18), 2,337 (4,86), 2,367 (1,97), 2,523 (2,97), 2,670 (1,10), 2,689 (1,29), 2,718 (5,76), 2,742 (5,61), 2,770 (1,75), 2,800 (0,73), 2,896 (0,48), 2,974 (0,81), 2,999 (3,66), 3,027 (3,18), 3,055 (0,71), 3,077 (0,89), 4,003 (1,29), 4,021 (3,82), 4,038 (3,78), 4,056 (1,25), 4,417 (0,48), 4,432 (0,54), 4,444 (0,52), 4,459 (0,44), 4,717 (4,76), 4,728 (4,45), 5,085 (1,45), 5,098 (2,93), 5,126 (12,20), 5,136 (12,34), 5,177 (1,39), 5,754 (0,75), 7,583 (3,57), 7,595 (6,94), 7,608 (3,91), 7,631 (0,54), 7,644 (0,87), 7,658 (0,46), 8,562 (7,88), 8,574 (8,27), 8,589 (1,12), 13,733 (0,56).

Проміжний продукт 393

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



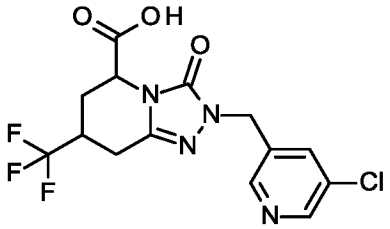
Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (133 мг, 315 мкмоль) закладали у ТГФ (1,5 мл) і воду (1,5 мл) та додавали гідроксид літію (22,6 мг, 944 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували

етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 113 мг (91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 394

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

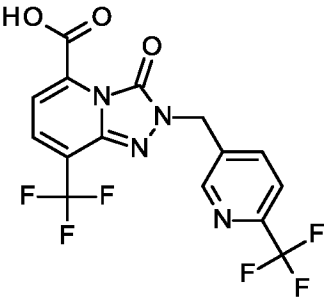


Етил-(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (55,0 мг, 136 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) і воду (1,0 мл) та додавали гідроксид літію (9,76 мг, 408 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 71,7 мг (чистота 75 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 395

3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3-дигідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

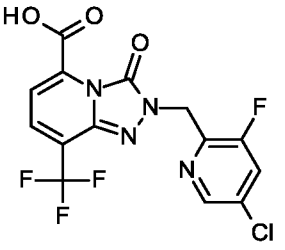


Метил-3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (85,0 мг, чистота 77 %, 156 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) і воду (1,0 мл) та додавали гідроксид літію (7,46 мг, 311 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 113 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 396

2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



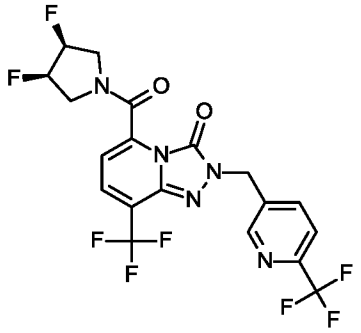
Метил-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (86,0 мг, 212 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) і воду (1,0 мл) та додавали гідроксид літію (10,2 мг, 425 мкмоль). Реакційну суміш після

перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували із 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, а органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 85,4 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 397

5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



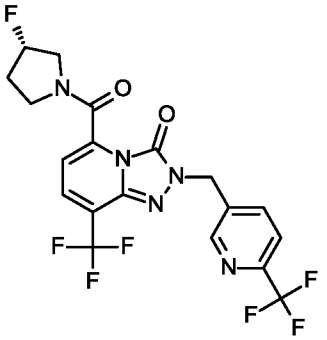
3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3-дигідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (110 мг, 249 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (123 мг, 324 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (220 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (42,9 мг, 299 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (силікагель; розчинник: градієнт дихлорметан/метанол 1/0, 98/2). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,0 мг (чистота 87 %, 16 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 496 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,99), -0,009 (8,81), 0,007 (7,55), 0,146 (0,99), 1,237 (0,90), 1,949 (0,36), 2,322 (1,80), 2,327 (2,52), 2,331 (1,80), 2,366 (0,63), 2,522 (5,30), 2,623 (0,36), 2,664 (2,16), 2,669 (2,88), 2,674 (2,25), 2,689 (16,00), 2,709 (0,90), 2,741 (0,27), 3,356 (1,08), 3,390 (0,63), 3,408 (0,54), 3,428 (0,45), 3,473 (0,45), 3,496 (0,45), 3,614 (0,45), 3,636 (0,45), 3,648 (0,45), 3,676 (0,54), 3,723 (0,45), 3,768 (0,27), 3,867 (0,36), 3,906 (0,63), 3,920 (0,54), 3,938 (0,36), 3,953 (0,36), 4,482 (0,27), 4,497 (0,27), 5,320 (1,62), 5,369 (0,27), 5,449 (0,27), 5,472 (0,27), 5,803 (0,27), 6,694 (0,27), 6,723 (0,36), 6,791 (0,36), 6,807 (0,36), 7,268 (0,45), 7,307 (0,81), 7,320 (0,36), 7,777 (0,63), 7,910 (1,08), 7,929 (1,53), 8,026 (0,81), 8,046 (0,63), 8,772 (0,99), 14,278 (0,27).

Проміжний продукт 398

5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



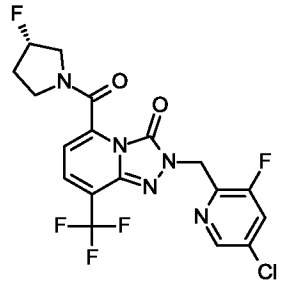
3-оксо-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3-дигідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (127 мг, 300 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (148 мг, 390 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (260 мкл, 1,5 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (45,2 мг, 360 мкмоль) та перемішували реакційну суміш

протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 167 мг (чистота 60 %, 70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 399

2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

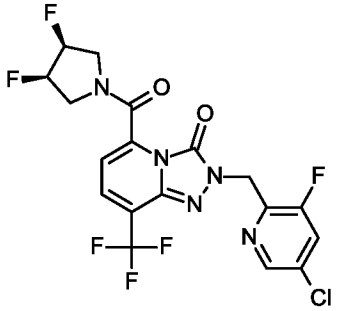


2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (42,0 мг, 100 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (49,3 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (15,1 мг, 120 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 51,2 мг (чистота 62 %, 69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 400

2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

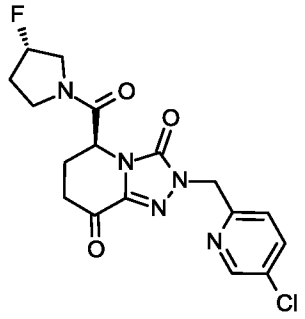


2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-8-(трифторметил)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (42,0 мг, 100 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (49,3 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (17,2 мг, 120 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 95,2 мг (чистота 47 %, 92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 401

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон

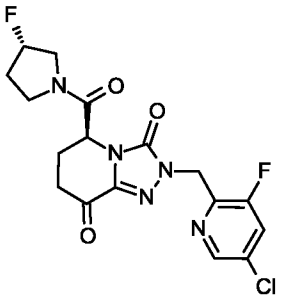


(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (39,0 мг, 92,6 мкмоль) закладали у дихлорметан (940 мкл) при кімнатній температурі та охолоджували реакційну суміш до 0 °C. Після цього додавали періодинан Десса-Мартіна (98,2 мг, 232 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин при температурі 0 °C та протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували із діетилетером і розчином тіосульфату натрію (350 мг) у насиченому водному розчині гідрокарбонату натрію та перемішували суміш. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували діетилетером. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 12,7 мг (чистота 90 %, 31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 402

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон

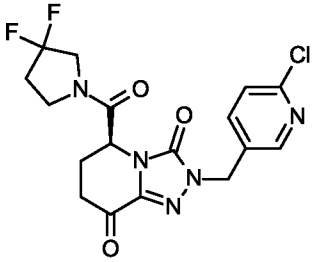


(5S,8RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (51,7 мг, чистота 86 %, 107 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,1 мл) при кімнатній температурі та охолоджували реакційну суміш до 0 °C. Після цього додавали періодинан Десса-Мартіна (114 мг, 269 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин при температурі 0 °C та протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з діетилетером і розчином тіосульфату натрію (350 мг) у насиченому водному розчині гідрокарбонату натрію та перемішували суміш. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували один раз діетилетером і тричі етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 25,8 мг (чистота 75 %, 46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 403

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон

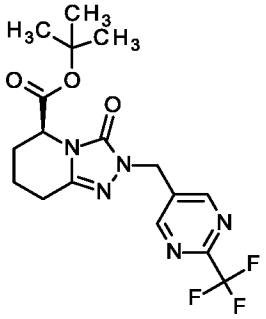


(5S,8RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (66,9 мг, чистота 90 %, 146 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (6,0 мл, 94 ммоль) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (254 мг, 2,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 47,3 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 404

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

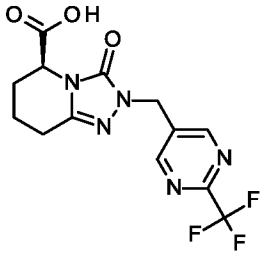


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (16,2 мг, 67,8 мкмоль) закладали в ацетонітрил (1,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (33,2 мг, 102 мкмоль) і 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піримідин (14,0 мг, 71,2 мкмоль). До реакційної суміші після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали етилацетат. Органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 22 мг (чистота 11 %, 8 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 405

(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

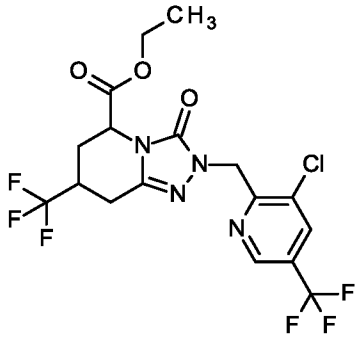


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (22,0 мг, чистота 11 %, 6 мкмоль) розчиняли у 1,4-діоксані (200 мкл) і додавали соляну кислоту, розчинену у 1,4-діоксані (140 мкл, 4,0 М, 550 мкмоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 22 мг (чистота 11 %, > 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 406

Етил-(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-7-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

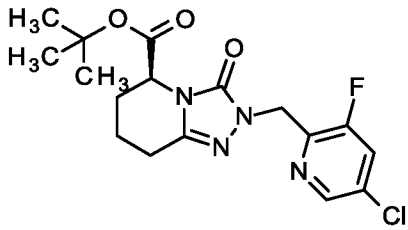


Етил-(5S,7R)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (500 мг, 1,79 ммоль) закладали в ацетонітрил (16 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,46 г, 4,48 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-5-(трифторметил)піридин (432 мг, 1,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі, а потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 859 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 407

Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

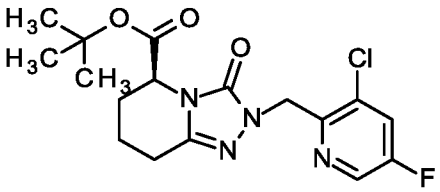


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (500 мг, 2,09 ммоль) закладали в ацетонітрил (15 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,36 г, 4,18 ммоль) і 5-хлор-2-(хлорметил)-3-фторпіридин (395 мг, 2,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі, а потім змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 793 мг (99 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 408

Трет-бутил-(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

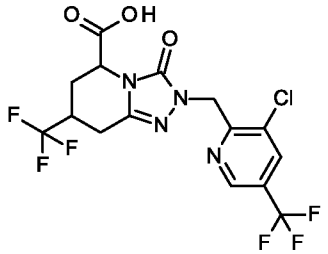


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (452 мг, 1,89 ммоль) закладали в ацетонітрил (41 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,54 г, 4,72 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпіридин (476 мг, 2,65 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 842 мг (чистота 78 %, 91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 409

(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

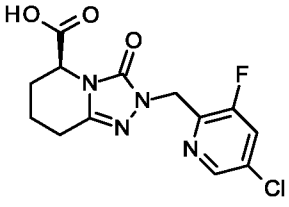


Етил-(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-7-(трифтор-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (859 мг, 1,82 ммоль) закладали у ТГФ (21 мл) і додавали розчин метанолату натрію (1,09 г, 3,36 ммоль, 21 мас. %). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі 0 °C і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 846 мг (> 100 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 410

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

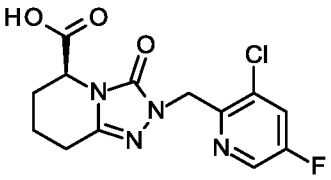


Трет-бутил-(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (793 мг, 2,07 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (15 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (3,2 мл, 41 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі повторно додавали трифтороцтову кислоту (0,64 мл, 8,2 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом наступних 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі. Одержали 676 мг (чистота 89 %, 89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 411

(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота



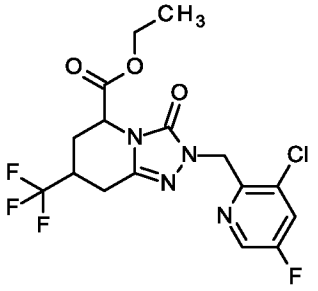
Трет-бутил-(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (842 мг, 2,20 ммоль) розчиняли у дихлорметані (14,1 мл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (3,4 мл, 44 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 1,45 г (чистота 58 %, 117 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 412

Етил-(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-

гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



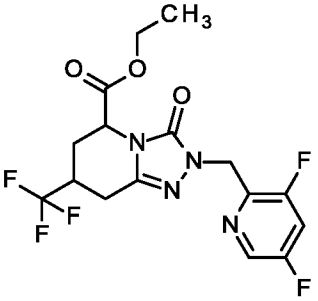
Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (300 мг, 1,07 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (700 мг, 2,15 ммоль) і 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпіридингідрохлорид (254 мг, чистота 96 %, 1,13 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі повторно змішували із 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпіридингідрохлоридом (254 мг, чистота 96 %, 1,13 ммоль) та перемішували протягом ночі при температурі 60 °C. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 348 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,187 (1,01), 1,199 (7,45), 1,204 (2,57), 1,216 (16,00), 1,234 (7,55), 1,769 (0,74), 1,799 (1,54), 1,830 (1,61), 1,860 (0,83), 2,073 (0,42), 2,482 (0,94), 2,521 (0,84), 2,716 (1,04), 2,746 (1,26), 2,756 (1,70), 2,786 (1,98), 2,867 (1,23), 2,873 (1,39), 2,877 (1,27), 2,902 (0,68), 2,907 (0,77), 2,913 (0,75), 3,056 (0,40), 3,069 (0,55), 3,077 (0,63), 3,087 (0,58), 3,098 (0,57), 4,145 (0,51), 4,154 (1,19), 4,159 (1,36), 4,171 (3,77), 4,177 (3,81), 4,189 (3,90), 4,195 (3,66), 4,207 (1,35), 4,213 (1,28), 4,222 (0,43), 4,525 (1,71), 4,539 (1,98), 4,553 (1,89), 4,567 (1,64), 4,982 (1,78), 5,021 (4,32), 5,069 (5,20), 5,109 (1,75), 8,118 (2,64), 8,124 (2,83), 8,139 (2,69), 8,145 (2,80), 8,543 (0,91), 8,548 (5,70), 8,555 (5,07).

Проміжний продукт 413

Етил-(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери)

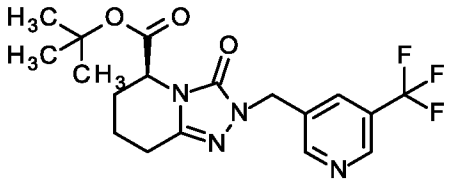


Етил-(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (600 мг, 2,15 ммоль) закладали в ацетонітрил (10 мл). Після цього додавали карбонат цезію (1,75 г, 5,37 ммоль) і 2-(хлор-метил)-3,5-дифторпіридин (387 мг, 2,36 ммоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі потім перемішували протягом ночі при температурі 60 °C. Повторно додавали 2-(хлорметил)-3,5-дифторпіридин (100 мг, 0,61 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом однієї години при температурі 60 °C і протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 734 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 414

Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат

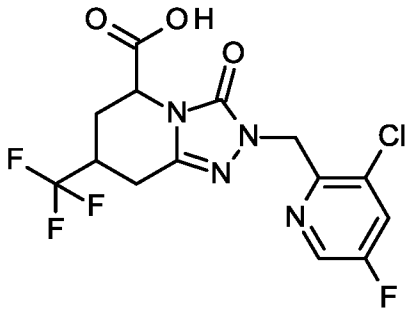


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбо-ксилат (154 мг, 645 мкмоль) закладали в ацетонітрил (14 мл). Після цього додавали карбонат цезію (525 мг, 1,61 ммоль) і 3-(хлорметил)-5-(трифторметил)піридин (164 мг, 838 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при температурі 50 °C і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Більшу частину ацетонітрилу видаляли у вакуумі, а залишок змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 26,4 мг (чистота 83 %, 9 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 415

(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



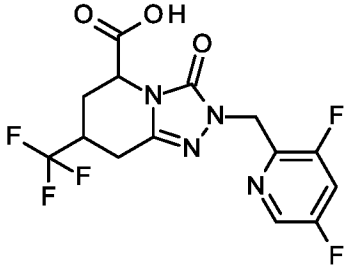
.

Етил-(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (348 мг, 824 мкмоль) закладали у ТГФ (10 мл) і додавали метанолат натрію (494 мг, 21 мас. %, 1,52 ммоль, в етанолі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 289 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 416

(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш, 4 ізомери)



Етил-(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (734 мг, чистота 93 %, 1,69 ммоль) закладали у ТГФ (20 мл) і додавали розчин метанолату

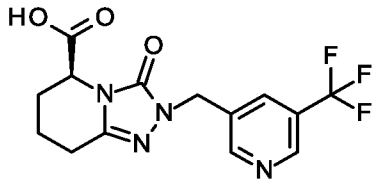
натрію (1,01 г, чистота 21 %, 3,12 ммоль, розчинений в етанолі). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при температурі 0 °C і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 213 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,309 (1,32), 1,324 (2,78), 1,341 (1,44), 1,774 (0,56), 1,804 (0,56), 2,064 (0,56), 2,072 (0,41), 2,096 (0,40), 2,169 (0,58), 2,224 (1,06), 2,240 (1,22), 2,259 (2,88), 2,275 (3,39), 2,301 (9,72), 2,332 (2,28), 2,455 (0,76), 2,636 (2,41), 2,666 (8,01), 2,701 (8,02), 2,743 (1,91), 2,785 (0,63), 2,849 (0,55), 2,949 (5,55), 2,979 (4,61), 3,848 (0,90), 4,073 (0,62), 4,090 (1,31), 4,108 (1,11), 4,113 (1,20), 4,391 (0,55), 4,405 (0,62), 4,418 (0,62), 4,433 (0,53), 4,665 (5,53), 4,671 (7,00), 4,680 (5,72), 4,685 (5,62), 4,836 (0,65), 4,857 (0,88), 4,874 (0,78), 4,898 (1,52), 4,964 (3,41), 4,998 (11,30), 5,030 (10,17), 5,066 (2,90), 7,468 (0,68), 7,495 (0,65), 7,937 (3,94), 7,943 (4,33), 7,962 (6,26), 7,966 (6,71), 7,984 (4,12), 7,990 (4,32), 8,051 (1,42), 8,420 (0,48), 8,468 (14,61), 8,473 (16,00), 13,619 (0,72).

Проміжний продукт 417

(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота

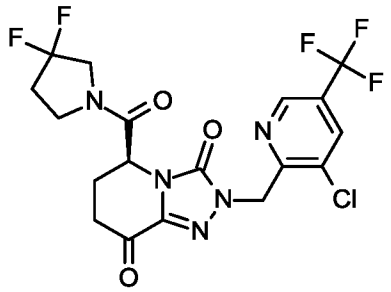


Трет-бутил-(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (1,13 г, 2,83 ммоль) розчиняли у дихлор-метані (180 мкл) і при кімнатній температурі змішували з трифтороцтовою кислотою (4,4 мл, 57 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі видаляли розчинник у вакуумі. Одержали 980 мг (101 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 418

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон

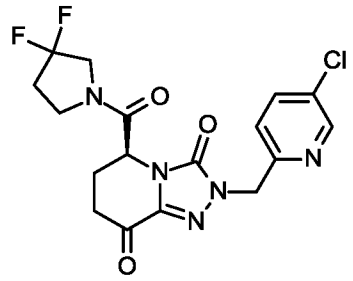


(5S,8RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он діастереомерна суміш; 2 ізомери) (58,0 мг, 120 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (209 мг, 2,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 49,4 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 419

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон

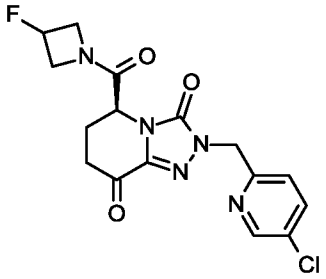


(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (103 мг, чистота 85 %, 211 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (8,7 мл) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (366 мг, 4,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 79,4 мг (чистота 88 %, 81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 420

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,8(2Н,5Н)-діон

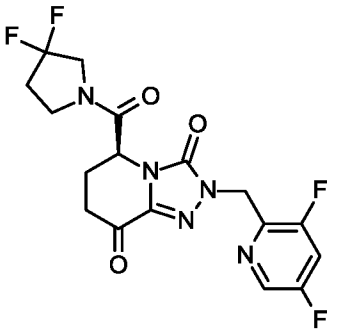


(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (48,1 мг, чистота 86 %, 108 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (800 мкл) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (188 мг, 2,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 37,1 мг (чистота 63 %, 57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 421

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-ди-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,8(2Н,5Н)-діон

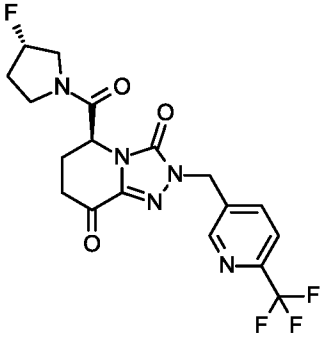


(5S,8RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (112 мг, 270 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (10 мл) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (469 мг, 5,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 61,3 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

Проміжний продукт 422

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]ме-тил}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (ізомер 1)



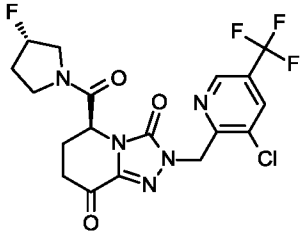
(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (30,0 мг, 69,9 мкмоль) закладали у дихлорметан (180 мкл) при кімнатній температурі та охолоджували реакційну суміш до 0 °C. Після цього додавали періодинан Десса-Мартіна (35,6 мг, 83,8 мкмоль) та перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин при температурі 0 °C і протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Повторно додавали періодинан Десса-Мартіна (35,6 мг, 83,8 мкмоль) та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш змішували із діетилетером і розчином тіосульфату натрію у насиченому водному розчині гідрокарбонату натрію та перемішували суміш до гомогенізації двох фаз. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,60 мг (5 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,86), -0,044 (0,28), -0,035 (0,39), -0,033 (0,39), -0,029 (0,51), -0,027 (0,51), -0,024 (0,56), -0,022 (0,85), -0,020 (1,01), -0,016 (1,69), -0,009 (16,00), 0,007 (14,08), 0,013 (2,08), 0,015 (1,18), 0,018 (0,85), 0,020 (0,56), 0,023 (0,56), 0,025 (0,45), 0,029 (0,34), 0,146 (1,75), 2,113 (0,34), 2,135 (0,34), 2,151 (0,39), 2,193 (0,28), 2,238 (0,45), 2,266 (0,56), 2,292 (0,39), 2,323 (1,35), 2,327 (1,86), 2,331 (1,46), 2,366 (2,37), 2,396 (0,45), 2,424 (0,23), 2,431 (0,28), 2,453 (0,34), 2,523 (4,73), 2,525 (3,66), 2,558 (1,58), 2,612 (0,68), 2,622 (0,62), 2,646 (0,28), 2,664 (1,46), 2,669 (1,80), 2,674 (1,35), 2,709 (2,08), 3,364 (0,56), 3,391 (0,34), 3,400 (0,34), 3,418 (0,28), 3,435 (0,34), 3,507 (0,28), 3,534 (0,34), 3,544 (0,34), 3,651 (0,62), 3,673 (0,56), 3,681 (0,68), 3,702 (0,51), 3,711 (0,56), 3,749 (0,34), 3,792 (0,23), 3,815 (0,34), 3,841 (0,68), 3,889 (0,39), 3,919 (0,39), 3,948 (0,34), 5,029 (0,68), 5,068 (0,45), 5,081 (0,85), 5,185 (0,51), 5,224 (2,14), 5,239 (1,52), 5,245 (1,86), 5,285 (0,73), 5,417 (0,51), 5,541 (0,28), 7,928 (0,96), 7,948 (2,93), 7,965 (1,52), 7,987 (0,51), 8,535 (0,45), 8,699 (1,75).

Проміжний продукт 423

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон



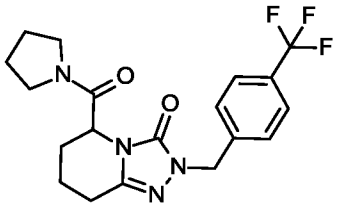
(5S,8SR)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мерна суміш; 2 ізомери) (93,0 мг, 201 мкмоль) розчиняли у дихлорметані (2,0 мл) і при кімнатній температурі додавали оксид марганцю (IV) (349 мг, 4,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували крізь целіт і концентрували фільтрат у вакуумі. Одержали 75,5 мг (82 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

Приклади виконання:

Приклад 1

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



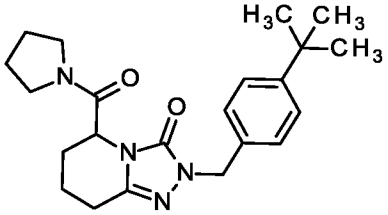
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3-(2H)-он (рацемат) (70,0 мг, 296 мкмоль) розчиняли у 5,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із карбонатом цезію (145 мг, 444 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензолом (85,0 мг, 356 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш змішували із 1 мл води і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка GromSil 120 ODS-4HE, 250 x 30 мм,10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B, тривалість кожного розділення 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували. Таким чином одержали 92 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4H), 1,86-2,11 (м, 4H), 2,45- 2,68 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,41 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,75 (дд, 1H), 4,92 (с, 2H), 7,41-7,47 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 2H).

Приклад 2

(5RS)-2-(4-трет-бутилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



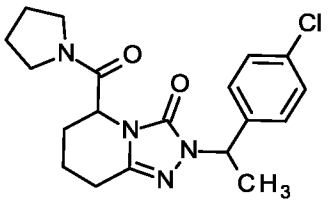
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3-(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) розчиняли в 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із карбонатом цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-трет-бутилбензолом (47 мкл, 250 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш перемішували із 1 мл води і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка GromSil 120 ODS-4HE, 250 x 30 мм,10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B, тривалість кожного розділення 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували. Таким чином одержали 63 мг (81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,26 (с, 9H), 1,61-1,84 (м, 4H), 1,87-2,10 (м, 4H), 2,46-2,65 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,41 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,70-4,73 (м, 3H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 2H).

Приклад 3

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3-(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) розчиняли в 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із карбонатом цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-[(1RS)-1-бромметил]-4-хлорбензолом (рацемат) (55,7 мг, 254 мкмоль) і перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш перемішували із 1 мл води і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка GromSil 120 ODS-4HE, 250 x 30 мм,10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B, тривалість кожного розділення 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували. Таким чином одержали 56 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку в формі суміші діастереомерів.

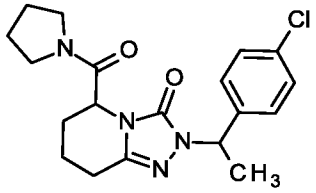
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,57-1,64 (м, 3H), 1,64 -1,82 (м, 4H), 1,86-2,10 (м, 4H), 2,50-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,18-3,39 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,41-3,50 (м, 1H), 3,56-3,65 (м, 1H), 4,67-4,75 (td, 1H), 5,25-5,33 (м, 1H), 7,28-7,41 (м, 4H).

В іншому варіанті для одержання такої самої сполуки, зазначеної в заголовку, (5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (392 мг, чистота 90 %, 1,10 ммоль) розчиняли у 12 мл ТГФ. Додавали триетиламін (310 мкл, 2,2 ммоль), HATU (542 мг, 1,43 ммоль) і піролідин (110 мкл, 1,3 ммоль) та перемішували протягом 2 годин в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш розбавляли водою і потім сильно концентрували у вакуумі. Залишок закладали в суміш етилацетат/вода. Після екстрагування і відокремлення органічної фази водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. Залишок після концентрування і висушування у вакуумі розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і двома порціями розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Об'єднані фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і висушували. Таким чином одержали 293 мг 56 мг (чистота 98 %, 70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку, в формі рацемічної суміші діастереомерів.

Приклад 4

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 3)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли двома стадіями методом препаративної рідинної хроматографії на хіральній фазі. Спочатку методом препаративної рідинної хроматографії на хіральній фазі відокремлювали стереоізомер 4 [підготовка проби: 392 мг розчиняли у 10 мл етанолу; об'єм впорскування: 2,0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: етанол, швидкість потоку: 15,0 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Одержали 61 мг стереоізомера 4, який елюювали останнім.

На другій стадії об'єднані фракції трьох стереоізомерів, які залишилися, повторно розчиняли і розділяли [проба у 10 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: вода/етанол: ізократичний режим 50 % етанолу; швидкість потоку: 15,0 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Одержали, у послідовності елюювання, 51 мг ізомера 1, 62 мг ізомера 2 і 53 мг ізомера 3.

Ізомер 3:

Питоме обертання площини поляризації: -145,16 (589 нм, 0,2450 г/100 $см^3$ MeOH)

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,74 хв., діастереомерний надлишок/ енантіомерний надлишок (д.н./е.н.) = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4,6 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 1 мл/хв.; 50 °C УФ-детектування: 220 нм].

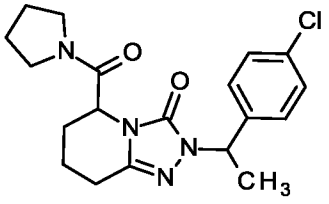
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61 (д, 3H), 1,68-1,74 (м, 2H); 1,74-1,83 (м, 2H),

1,87-1,98 (м, 3H), 1,98-2,07 (м, 1H), 2,50-2,59 (м, 1H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,65 (дт, 1H), 3,21-3,39 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,45 (дт, 1H), 3,60 (дт, 1H), 4,70 (дд, 1H), 5,28 (кв, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,36-7,40 (м, 2H).

Приклад 5

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 4)



(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-хлорфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли двома стадіями методом препаративної рідинної хроматографії на хіральній фазі. Спочатку методом препаративної рідинної хроматографії на хіральній фазі відокремлювали [підготовка проби: 392 мг розчиняли у 10 мл етанол; об'єм впорскування: 2,0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: етанол, швидкість потоку: 15,0 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Одержали 61 мг стереоізомера 4, який елюювали останнім.

На другій стадії об'єднані фракції трьох стереоізомерів, які залишилися, повторно розчиняли і розділяли [проба у 10 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: вода/етанол: ізократичний режим 50 % етанолу; швидкість потоку: 15,0 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Одержали, у послідовності елюювання, 51 мг ізомера 1, 62 мг ізомера 2 і 53 мг ізомера 3.

Ізомер 4:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 12,6 хв., д.н./е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4,6 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 1 мл/хв.; 50 °C, УФ-детектування: 220 нм].

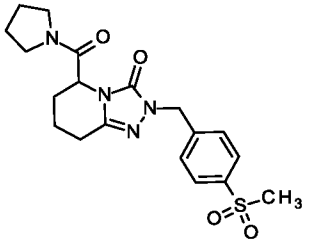
Питоме обертання площини поляризації: +134,80 (589 нм, 0,2500 г/ 100 $см^3$ MeOH)

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,60 (д, 3H), 1,63-1,82 (м, 4H), 1,85-2,09 (м, 4H), 2,50-2,61 (м, 1H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,65 (дт, 1H), 3,23 (дт, 1H), 3,28-3,36 (м, 1H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,45 (дт, 1H), 3,60 (дт, 1H), 4,72 (дд, 1H), 5,29 (кв, 1H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 2H).

Приклад 6

(5RS)-2-[4-(метилсульфоніл)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) розчиняли в 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із карбонатом цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-(метилсульфоніл)-бензолом (68,5 мг, 275 мкмоль) і перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш перемішували із 1 мл води і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка GromSil 120 ODS-4HE, 250 x 30 мм,10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил): 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B, тривалість кожного розділення 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували. Таким чином одержали 71 мг (82 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

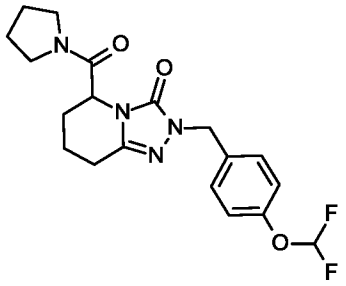
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4H), 1,87-2,12 (м, 4H), 2,47-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20 (с, 3H), 3,22-3,40 (м,

2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,94 (с, 2H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,87-7,92 (м, 2H).

Приклад 7

(5RS)-2-[4-(дифторметокси)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



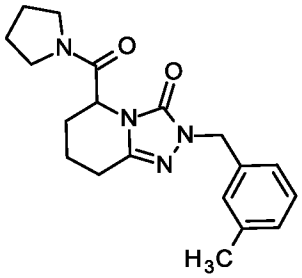
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) розчиняли в 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із карбонатом цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-(бромметил)-4-(дифторметокси)-бензолом (60,2 мг, 254 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш перемішували із 1 мл води і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка GromSil 120 ODS-4HE, 250 x 30 мм,10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (А = вода + 0,1 % мурашина кислота, В = ацетонітрил): 0 хв. 0 % В, 6 хв. 10 % В, 27 хв. 95 % В, 38 хв. 95 % В, 40 хв. 0 % В, тривалість кожного розділення 40 хв. Детектування: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували. Одержаний продукт очищали вдруге методом препаративної ВЕРХ, як описано вище. Таким чином після повторного концентрування і ліофілізації одержали 29 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4H), 1,87-2,11 (м, 4H), 2,46-2,66 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,40 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,73 (дд, 1H), 4,80 (с, 2H), 7,11-7,17 (м, 2H), 7,20 (с, 1H) 7,25-7,31 (м, 2H).

Приклад 8

(5RS)-2-(3-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат) (45,0 мг, 190 мкмоль) і карбонат цезію (93,1 мг, 286 мкмоль) суспендували у 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із 1-(бромметил)-3-метилбензолом (31 мкл, 230 мкмоль) та перемішували спочатку протягом 2 годин, потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш розбавляли етилацетатом і водою та відокремлювали органічну фазу. Водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і потім висушували над сульфатом натрію. Залишок, одержаний після фільтрування і концентрування, розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (В) / вода + 0,1 % ТФК (А), градієнт: 0 хв. 90 % А, 6 хв. 90 % А, 18 хв. 5 % А, 20 хв. 5 % А, 21 хв. 90 % А, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і ліофілізували та висушували у вакуумі. Таким чином одержали 35,1 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

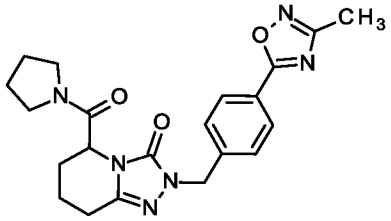
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,63-1,84 (м, 4H), 1,88-2,09 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,45-2,65 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,26 (дт, 1H) 3,36 (дт, 1H) 3,40-3,66 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,70-

4,79 (м, 3H), 6,99-7,10 (м, 3H), 7,21 (т, 1H).

Приклад 9

(5RS)-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



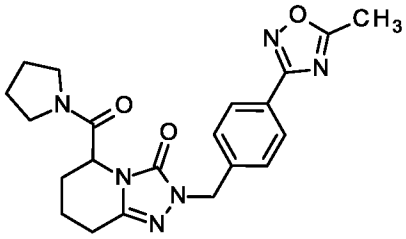
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (55,0 мг, 233 мкмоль) і карбонат цезію (114 мг, 349 мкмоль) суспендували у 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із 5-[4-(бромметил)феніл]-3-метил-1,2,4-оксадіазолом (70,7 мг, 279 мкмоль) та перемішували спочатку протягом 2 годин, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки відсмоктували наявний осад і промивали ацетонітрилом. Фільтрат концентрували, закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції продукту об'єднували, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 42,0 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,64-1,85 (м, 4H), 1,88-2,12 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,45-2,70 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20-3,57 (м, 3H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,63 (дт, 1H), 4,73-4,78 (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 7,44-7,48 (м, 2H), 8,04-8,08 (м, 2H).

Приклад 10

(5RS)-2-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



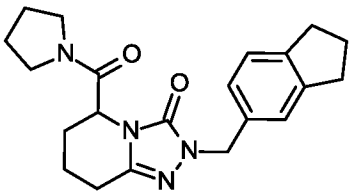
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (60,0 мг, 254 мкмоль) і карбонат цезію (124 мг, 381 мкмоль) суспендували у 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із 5-[4-(бромметил)феніл]-3-метил-1,2,4-оксадіазолом (70,7 мг, 279 мкмоль) та перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки відсмоктували наявний осад і концентрували фільтрат. Після висушування у вакуумі здійснювали очищення методом хроматографії (Обладнання: система Waters Prep PX/MC System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 x 30 мм, елюент A: вода, елюент B: ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-ний розчин мурашиної кислоти у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування безпосередньо в колонку (повний об'єм впорскування): профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 10 % елюент B, від 2 до 2,2 хв. до 20 % елюент B, від 2,2 до 7 хв. до 60 % елюент B, від 7 до 7,5 хвилин до 92 % елюент B, від 7,5 до 9 хв. при 92 % B). Фракцію продукту ліофілізували. Таким чином одержали 57,6 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,85 (м, 4H), 1,88-2,12 (м, 4H), 2,48-2,72 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,86 (с, 3H), 3,22-3,41 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,63 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,84-4,95 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 2H).

Приклад 11

(5RS)-2-(2,3-дигідро-1H-inden-5-іл-метил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



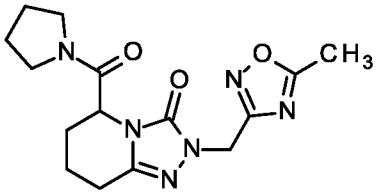
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) (75,4 мг, 316 мкмоль) і карбонат цезію (154 мг, 474 мкмоль) суспендували у 3,0 мл ацетонітрилу, потім змішували із 5-(бромметил)інданом (100 мг, чистота близько 80 %, близько 379 мкмоль), перемішували протягом 1,5 години при кімнатній температурі і потім залишали відстоюватися протягом вихідних при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще раз додавали карбонат цезію (206 мг, 632 мкмоль) і 5-(бромметил)індан (100 мг, чистота близько 80 %, близько 379 мкмоль) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Для обробки відсмоктували і видаляли наявний осад. Фільтрат концентрували, закладали у суміш ацетонітрил/DMO/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 250 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (В) / вода + 0,1 % ТФК (А), градієнт: 0 хв. 90 % А, 6 хв. 90 % А, 27 хв. 5 %А, 38 хв. 5 %А, 38 хв. 5 % А, 39 хв. 90 % А; швидкість потоку: 50 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 77,2 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,64-1,74 (м, 2Н), 1,79 (квінт; 2Н) 1,88-2,09 (м, 6Н), 2,46-2,64 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,81 (т, 4Н), 3,25 (дт, 1Н), 3,36 (дт, 1 Н), 3,42-3,68 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,67-4,79 (м, 3Н), 6,99 (д, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,16 (д, 1Н).

Приклад 12

(5RS)-2-[(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



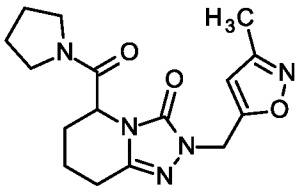
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) (30,0 мг, 127 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (62,1 мг, 190 мкмоль) і 3-(бромметил)-5-метил-1,2,4-оксадіазол (23,6 мг, 133 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,0 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 333 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,701 (0,70), 1,713 (0,92), 1,717 (0,99), 1,727 (0,86), 1,776 (1,37), 1,789 (2,33), 1,803 (1,73), 1,817 (0,51), 1,899 (0,57), 1,913 (1,61), 1,926 (2,10), 1,940 (1,46), 1,952 (0,51), 1,969 (0,52), 1,979 (0,49), 2,023 (0,40), 2,040 (0,41), 2,052 (0,41), 2,518 (0,65), 2,522 (0,41), 2,568 (3,66), 2,573 (16,00), 2,590 (1,04), 2,598 (1,52), 2,866 (2,48), 3,247 (0,78), 3,256 (0,75), 3,260 (0,64), 3,270 (1,32), 3,284 (1,11), 3,310 (3,45), 3,324 (2,02), 3,338 (1,66), 3,348 (0,84), 3,352 (0,93), 3,362 (0,92), 3,376 (0,44), 3,460 (0,74), 3,466 (0,54), 3,474 (0,47), 3,480 (0,91), 3,494 (0,41), 3,599 (0,41), 3,613 (0,84), 3,619 (0,43), 3,626 (0,48), 3,633 (0,70), 4,494 (1,93), 4,720 (0,77), 4,727 (0,88), 4,732 (0,99), 4,740 (0,78), 4,857 (1,33), 4,889 (3,17), 4,928 (3,18), 4,960 (1,36).

Приклад 13

(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



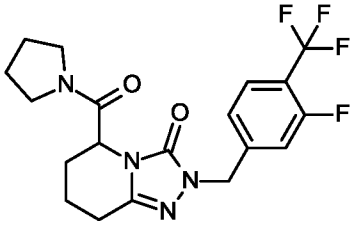
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (40,0 мг, 169 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (82,7 мг, 254 мкмоль) і 5-(бромметил)-3-метил-1,2-оксазол (32,8 мг, 186 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 2 діб при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 18,6 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,87), 0,008 (0,76), 1,686 (0,49), 1,709 (0,99), 1,720 (1,17), 1,732 (0,87), 1,753 (0,57), 1,772 (1,53), 1,789 (2,62), 1,806 (2,01), 1,822 (0,60), 1,892 (0,62), 1,909 (1,85), 1,925 (2,33), 1,942 (1,50), 1,959 (0,66), 1,972 (0,52), 1,983 (0,78), 1,995 (0,71), 2,004 (0,63), 2,014 (0,50), 2,019 (0,48), 2,030 (0,68), 2,039 (0,56), 2,046 (0,46), 2,055 (0,49), 2,201 (16,00), 2,215 (0,69), 2,417 (0,49), 2,523 (1,09), 2,565 (0,86), 2,580 (0,74), 2,590 (0,68), 2,602 (1,21), 2,615 (0,66), 2,643 (0,48), 3,242 (0,75), 3,254 (0,74), 3,271 (1,33), 3,288 (0,70), 3,322 (0,97), 3,339 (1,33), 3,351 (0,50), 3,357 (0,70), 3,369 (0,78), 3,454 (0,86), 3,462 (0,63), 3,471 (0,53), 3,479 (1,08), 3,496 (0,47), 3,589 (0,50), 3,606 (1,03), 3,614 (0,52), 3,623 (0,59), 3,631 (0,79), 3,703 (0,42), 4,495 (0,41), 4,510 (0,41), 4,723 (0,92), 4,732 (1,05), 4,738 (1,20), 4,747 (0,90), 4,940 (4,70), 4,982 (0,54), 6,223 (3,16).

Приклад 14

(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (40,0 мг, 169 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (82,7 мг, 254 мкмоль) і 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметил)-бензол (47,9 мг, 186 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 48,9 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

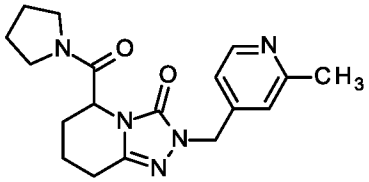
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,00), 0,008 (1,79), 1,235 (0,49), 1,681 (1,63), 1,695 (1,81), 1,706 (1,87), 1,719 (2,35), 1,731 (2,76), 1,743 (2,21), 1,756 (2,58), 1,774 (5,53), 1,792 (8,57), 1,809 (6,54), 1,819 (2,30), 1,826 (3,06), 1,837 (3,80), 1,845 (1,54), 1,854 (1,49), 1,893 (2,04), 1,910 (5,29), 1,926 (6,37), 1,943 (3,93), 1,960 (1,38), 1,975 (1,13), 1,987 (1,15), 2,000 (1,81), 2,020 (3,43), 2,045 (1,84), 2,056 (1,54), 2,063 (1,50), 2,071 (1,41), 2,080 (0,76), 2,091 (0,52), 2,327 (0,60), 2,519 (4,26), 2,563 (2,70), 2,573 (2,53), 2,588 (2,17), 2,602 (2,17), 2,614 (3,60), 2,626 (2,07), 2,644 (1,03), 2,656 (1,47), 2,669 (1,30), 2,710 (0,51), 3,097 (1,58), 3,233 (1,25), 3,250 (2,51), 3,262 (2,74), 3,279 (4,78), 3,297 (3,97), 3,328 (2,43), 3,346 (4,21), 3,358 (1,68), 3,364 (2,26), 3,376 (2,38), 3,393 (1,08), 3,443 (1,37), 3,460 (2,81), 3,468 (2,17), 3,478 (1,79), 3,485 (3,40), 3,502 (1,52), 3,593 (1,77), 3,610 (3,23), 3,618 (1,80), 3,627 (1,95), 3,635 (2,43), 3,652 (1,15), 3,711 (0,75), 4,755 (3,09), 4,764 (3,43), 4,769 (4,01), 4,779 (2,85), 4,948 (16,00), 4,985 (0,48), 7,248 (3,78), 7,268 (4,07), 7,296 (3,67), 7,326 (3,62), 7,755 (2,93), 7,775 (5,28), 7,794 (2,72).

Приклад 15

(5RS)-2-[(2-метилпіридин-4-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



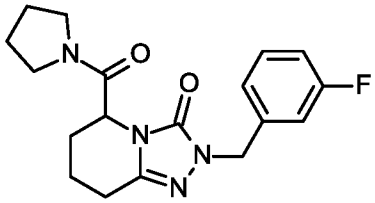
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (40,0 мг, 169 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (82,7 мг, 254 мкмоль) і 4-(хлорметил)-2-метилпіридингідрохлорид (33,2 мг, 186 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім протягом 24 годин при температурі 85 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. За допомогою гідрокарбонату натрію встановлювали значення pH = 7 водної фази. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок суспендували в етанолі. Суміш фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 51,6 мг (чистота 94 %, 84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,03), -0,008 (8,61), 0,008 (8,84), 0,146 (0,99), 1,038 (4,77), 1,055 (9,73), 1,072 (4,87), 1,355 (0,51), 1,679 (0,92), 1,692 (1,03), 1,704 (0,90), 1,763 (1,74), 1,780 (3,17), 1,797 (5,03), 1,814 (3,79), 1,833 (1,56), 1,912 (1,91), 1,920 (2,09), 1,927 (2,48), 1,935 (2,30), 1,945 (1,86), 1,952 (1,54), 2,055 (2,57), 2,328 (1,26), 2,366 (0,94), 2,523 (4,09), 2,568 (1,54), 2,583 (1,35), 2,594 (1,42), 2,609 (1,19), 2,618 (1,26), 2,629 (1,81), 2,642 (1,29), 2,673 (16,00), 2,698 (2,66), 2,710 (1,22), 3,087 (0,44), 3,247 (0,78), 3,264 (1,52), 3,277 (1,38), 3,293 (2,27), 3,310 (1,08), 3,335 (1,19), 3,352 (2,36), 3,370 (1,38), 3,382 (1,33), 3,399 (0,76), 3,413 (1,97), 3,431 (5,39), 3,449 (5,39), 3,459 (1,01), 3,466 (2,18), 3,476 (1,77), 3,484 (1,45), 3,501 (2,20), 3,518 (1,19), 3,593 (1,65), 3,610 (2,43), 3,626 (1,86), 3,634 (2,11), 3,652 (1,56), 3,725 (1,54), 4,020 (1,93), 4,753 (0,46), 4,791 (1,58), 4,805 (2,59), 4,815 (1,52), 4,930 (0,85), 5,057 (0,48), 5,101 (4,04), 5,112 (3,93), 5,157 (0,48), 7,543 (1,58), 7,555 (1,61), 7,575 (2,75), 7,833 (0,57), 8,664 (0,57), 8,679 (0,73), 8,703 (2,85), 8,717 (2,53).

Приклад 16

(5RS)-2-(3-фторбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-(бромметил)-3-фторбензол (42,0 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

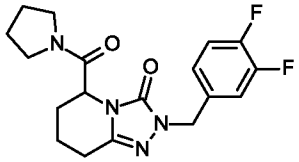
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,74), -0,008 (6,59), 0,008 (5,85), 0,146 (0,74), 1,673 (0,74), 1,685 (1,06), 1,699 (1,41), 1,709 (1,99), 1,722 (2,31), 1,733 (1,90), 1,746 (0,96), 1,755 (1,35), 1,773 (3,66), 1,791 (6,30), 1,808 (4,79), 1,824 (1,38), 1,893 (1,48), 1,910 (4,24), 1,926 (5,17), 1,943 (3,15), 1,960 (1,38), 1,983 (1,03), 1,994 (1,80), 2,005 (1,73), 2,021 (1,22), 2,036 (1,48), 2,047 (1,06), 2,053 (1,03), 2,062 (1,06), 2,072 (3,92), 2,088 (0,42), 2,322 (0,58), 2,327 (0,84), 2,332 (0,61), 2,366 (0,64), 2,518 (3,63), 2,522 (3,05), 2,564 (2,02), 2,579 (1,61), 2,593 (1,51), 2,605 (2,80), 2,617 (1,54), 2,636 (0,71), 2,647 (1,09), 2,660 (0,84), 2,665 (0,80), 2,669 (0,93), 2,674 (0,71), 2,709 (0,74), 3,230 (0,90), 3,247 (1,83), 3,259 (1,90), 3,276 (3,31), 3,294 (2,38), 3,328 (2,60), 3,346 (3,44), 3,357 (1,29), 3,364 (1,73), 3,375 (1,96), 3,393 (0,93), 3,439 (1,00), 3,457 (2,12), 3,464 (1,54), 3,474 (1,22),

3,482 (2,70), 3,499 (1,19), 3,595 (1,22), 3,611 (2,41), 3,619 (1,19), 3,628 (1,41), 3,636 (1,86), 3,653 (0,84), 4,740 (2,22), 4,750 (2,47), 4,756 (2,89), 4,765 (2,18), 4,836 (16,00), 7,005 (1,77), 7,031 (1,90), 7,036 (1,70), 7,057 (2,86), 7,076 (3,37), 7,087 (0,96), 7,103 (1,86), 7,110 (1,67), 7,124 (1,09), 7,131 (1,03), 7,356 (1,83), 7,372 (2,09), 7,376 (2,70), 7,391 (2,67), 7,396 (1,67), 7,411 (1,41).

Приклад 17

(5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



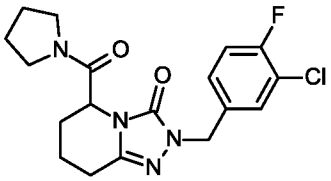
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 4-(бромметил)-1,2-дифторбензол (46,0 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, водним 1N розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,4 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,10), 0,008 (0,79), 1,659 (0,87), 1,666 (0,94), 1,678 (1,26), 1,692 (1,49), 1,720 (2,53), 1,730 (1,97), 1,744 (1,22), 1,755 (1,63), 1,773 (4,14), 1,791 (6,91), 1,808 (5,24), 1,824 (1,51), 1,893 (1,74), 1,909 (4,73), 1,926 (5,77), 1,942 (3,55), 1,960 (1,63), 1,983 (1,35), 1,994 (2,27), 2,007 (2,54), 2,016 (1,71), 2,034 (1,69), 2,044 (1,27), 2,051 (1,22), 2,060 (1,18), 2,069 (0,65), 2,079 (0,40), 2,519 (2,58), 2,561 (2,09), 2,576 (1,78), 2,591 (1,72), 2,603 (3,08), 2,615 (1,71), 2,633 (0,78), 2,645 (1,17), 2,657 (0,59), 3,229 (1,01), 3,246 (2,10), 3,258 (2,34), 3,275 (4,13), 3,293 (3,31), 3,325 (2,59), 3,343 (3,64), 3,355 (1,42), 3,361 (1,92), 3,373 (2,02), 3,391 (0,93), 3,438 (1,10), 3,456 (2,33), 3,463 (1,76), 3,473 (1,45), 3,480 (2,91), 3,497 (1,27), 3,592 (1,40), 3,609 (2,74), 3,617 (1,46), 3,625 (1,61), 3,633 (2,09), 3,650 (0,96), 4,737 (2,62), 4,746 (2,87), 4,752 (3,26), 4,761 (2,48), 4,816 (16,00), 7,061 (1,51), 7,067 (1,55), 7,072 (1,61), 7,077 (1,78), 7,083 (1,77), 7,087 (1,69), 7,093 (1,61), 7,230 (1,48), 7,235 (1,43), 7,249 (1,57), 7,255 (1,72), 7,258 (1,78), 7,264 (1,49), 7,278 (1,47), 7,283 (1,38), 7,373 (1,70), 7,394 (3,23), 7,400 (1,93), 7,415 (1,77), 7,421 (3,17), 7,442 (1,48).

Приклад 18

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 4-(бромметил)-2-хлор-1-фторбензол (49,7 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 57,0 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

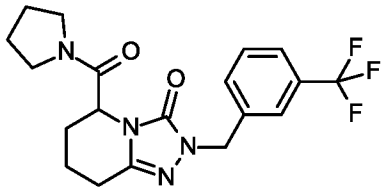
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,11), 1,666 (0,83), 1,679 (1,17), 1,692 (1,58), 1,703 (2,12), 1,717 (2,65), 1,727 (2,06), 1,755 (1,33), 1,773 (4,00), 1,790 (6,78), 1,807 (5,21), 1,824

(1,52), 1,892 (1,58), 1,909 (4,70), 1,926 (5,86), 1,942 (3,78), 1,960 (1,52), 1,978 (1,20), 1,989 (2,08), 2,001 (2,02), 2,016 (1,38), 2,031 (1,61), 2,042 (1,22), 2,049 (1,16), 2,057 (1,13), 2,067 (0,64), 2,084 (0,41), 2,328 (0,44), 2,561 (2,11), 2,576 (1,68), 2,590 (1,62), 2,602 (3,04), 2,614 (1,70), 2,632 (0,75), 2,644 (1,17), 2,656 (0,60), 2,670 (0,54), 2,710 (0,50), 3,226 (0,91), 3,243 (1,93), 3,256 (1,96), 3,273 (3,44), 3,290 (2,06), 3,326 (2,63), 3,344 (3,57), 3,356 (1,39), 3,362 (1,83), 3,374 (2,03), 3,391 (0,92), 3,436 (1,07), 3,453 (2,27), 3,461 (1,71), 3,471 (1,36), 3,478 (2,85), 3,495 (1,24), 3,591 (1,30), 3,608 (2,66), 3,616 (1,36), 3,625 (1,55), 3,633 (2,06), 3,649 (0,94), 4,737 (2,43), 4,746 (2,77), 4,752 (3,15), 4,761 (2,37), 4,818 (16,00), 7,219 (1,38), 7,225 (1,49), 7,231 (1,52), 7,241 (2,09), 7,246 (2,05), 7,252 (1,89), 7,258 (1,86), 7,371 (3,67), 7,394 (4,98), 7,415 (2,94), 7,430 (2,84), 7,435 (2,61), 7,448 (2,75), 7,453 (2,63).

Приклад 19

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



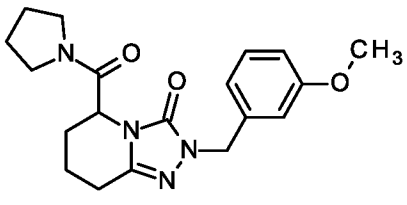
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (3,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (103 мг, 317 мкмоль) і 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (53,1 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, водним 1N розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 60,6 мг (72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,664 (0,98), 1,668 (0,95), 1,678 (1,17), 1,682 (1,23), 1,691 (0,96), 1,722 (1,76), 1,728 (1,61), 1,737 (1,14), 1,744 (0,88), 1,768 (1,18), 1,779 (4,61), 1,791 (7,62), 1,802 (5,64), 1,813 (1,54), 1,903 (1,45), 1,914 (4,15), 1,925 (5,43), 1,936 (3,45), 1,947 (0,98), 1,970 (0,90), 1,987 (1,15), 1,993 (1,84), 2,002 (1,65), 2,019 (0,96), 2,024 (1,13), 2,029 (1,12), 2,035 (1,30), 2,043 (1,30), 2,048 (1,39), 2,053 (1,22), 2,058 (0,65), 2,067 (0,45), 2,071 (0,45), 2,520 (1,58), 2,566 (1,45), 2,601 (1,51), 2,608 (2,81), 2,616 (1,71), 2,629 (0,89), 2,636 (1,43), 2,645 (0,69), 3,239 (1,12), 3,251 (2,30), 3,259 (1,97), 3,270 (3,23), 3,282 (1,50), 3,346 (3,70), 3,354 (1,55), 3,358 (1,83), 3,365 (2,29), 3,377 (1,04), 3,447 (1,17), 3,459 (2,47), 3,464 (1,70), 3,471 (1,50), 3,476 (2,81), 3,487 (1,25), 3,604 (1,37), 3,615 (2,62), 3,620 (1,48), 3,626 (1,60), 3,631 (2,16), 3,642 (1,05), 4,755 (2,69), 4,761 (2,92), 4,765 (3,15), 4,771 (2,50), 4,926 (16,00), 7,508 (2,83), 7,521 (3,83), 7,579 (2,39), 7,591 (4,65), 7,604 (2,52), 7,624 (5,77), 7,653 (3,72), 7,665 (2,53).

Приклад 20

(5RS)-2-(3-метоксибензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (72,4 мг, 222 мкмоль) і 1-(бромметил)-3-метоксибензол (44,7 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм;

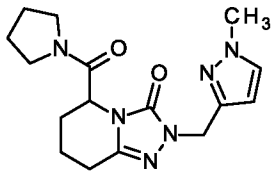
розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 24,0 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,70), 1,685 (0,46), 1,717 (0,93), 1,754 (0,42), 1,772 (1,40), 1,789 (2,40), 1,806 (1,85), 1,823 (0,54), 1,893 (0,57), 1,909 (1,70), 1,926 (2,17), 1,942 (1,40), 1,960 (0,57), 1,975 (0,43), 1,987 (0,75), 1,998 (0,72), 2,015 (0,49), 2,030 (0,61), 2,040 (0,43), 2,055 (0,41), 2,568 (0,61), 2,583 (0,58), 2,594 (1,13), 2,606 (0,61), 2,635 (0,43), 3,243 (0,68), 3,256 (0,69), 3,273 (1,24), 3,290 (0,66), 3,339 (1,29), 3,351 (0,48), 3,356 (0,66), 3,368 (0,71), 3,455 (0,80), 3,463 (0,58), 3,473 (0,48), 3,480 (1,01), 3,497 (0,45), 3,595 (0,46), 3,611 (0,97), 3,620 (0,49), 3,628 (0,56), 3,637 (0,76), 3,730 (16,00), 4,732 (0,91), 4,742 (1,03), 4,747 (1,21), 4,757 (1,02), 4,770 (6,44), 6,774 (3,04), 6,777 (2,99), 6,793 (1,49), 6,820 (0,90), 6,824 (0,92), 6,842 (1,08), 6,847 (0,91), 7,218 (1,07), 7,238 (2,10), 7,258 (1,08).

Приклад 21

(5RS)-2-[(1-метил-1Н-піразол-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



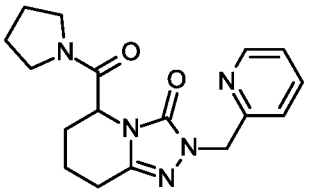
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (72,4 мг, 222 мкмоль) і 3-(бромметил)-1-метил-1Н-піразол (38,9 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і протягом однієї години при температурі 90 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і повторно розділяли методом ВЕРХ (Метод 11). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 8,00 мг (11 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,77), 0,008 (2,98), 1,705 (1,52), 1,717 (1,23), 1,751 (0,50), 1,770 (1,66), 1,787 (2,86), 1,804 (2,19), 1,821 (0,61), 1,891 (0,73), 1,908 (2,10), 1,924 (2,77), 1,941 (1,93), 1,965 (0,96), 2,000 (0,64), 2,011 (0,70), 2,021 (0,58), 2,036 (0,55), 2,327 (1,20), 2,366 (0,96), 2,523 (4,88), 2,574 (1,52), 2,586 (0,82), 2,616 (0,53), 2,669 (1,26), 2,709 (0,85), 3,220 (0,47), 3,236 (0,91), 3,249 (0,93), 3,266 (1,66), 3,334 (2,22), 3,351 (0,99), 3,363 (0,93), 3,380 (0,44), 3,434 (0,47), 3,451 (0,96), 3,458 (0,73), 3,476 (1,23), 3,493 (0,55), 3,590 (0,58), 3,607 (1,17), 3,624 (0,64), 3,633 (0,88), 3,649 (0,41), 3,774 (16,00), 3,796 (0,53), 4,646 (0,58), 4,685 (4,26), 4,696 (4,67), 4,706 (1,49), 4,715 (1,08), 4,735 (0,64), 6,034 (2,42), 6,039 (2,48), 7,569 (2,34), 7,574 (2,34).

Приклад 22

(5RS)-2-(піридин-2-іл-метил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (50,0 мг, 212 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (72,4 мг, 222 мкмоль) і 2-(бромметил)піридин (38,2 мг, 222 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом

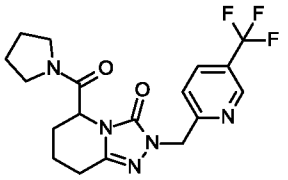
препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і повторно очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода) і одержали 3,00 мг (4 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 328 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,93), -0,008 (6,95), 0,008 (6,72), 0,146 (0,82), 1,733 (2,39), 1,758 (1,81), 1,775 (4,32), 1,792 (7,12), 1,809 (5,49), 1,825 (1,64), 1,895 (1,58), 1,912 (4,55), 1,928 (5,61), 1,945 (3,45), 1,961 (1,17), 2,019 (2,22), 2,049 (1,69), 2,073 (1,23), 2,327 (2,57), 2,332 (1,87), 2,366 (1,69), 2,523 (8,76), 2,558 (3,09), 2,568 (2,28), 2,583 (1,87), 2,595 (1,69), 2,606 (3,04), 2,620 (1,75), 2,637 (0,88), 2,648 (1,17), 2,665 (2,16), 2,669 (2,80), 2,674 (2,04), 2,709 (1,75), 3,235 (1,11), 3,252 (2,10), 3,265 (2,22), 3,281 (4,09), 3,347 (3,97), 3,365 (1,87), 3,377 (1,99), 3,395 (0,93), 3,449 (1,17), 3,467 (2,28), 3,473 (1,75), 3,491 (2,92), 3,508 (1,46), 3,600 (1,34), 3,617 (2,69), 3,634 (1,64), 3,641 (2,04), 3,659 (0,99), 4,750 (2,34), 4,760 (2,69), 4,765 (3,15), 4,774 (2,63), 4,895 (16,00), 5,114 (0,53), 5,171 (0,53), 7,121 (3,74), 7,140 (4,09), 7,278 (1,81), 7,297 (2,16), 7,311 (2,34), 7,332 (0,58), 7,748 (2,16), 7,753 (2,22), 7,767 (3,85), 7,772 (3,74), 7,787 (1,99), 7,791 (1,93), 8,506 (2,51), 8,520 (2,57).

Приклад 23

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



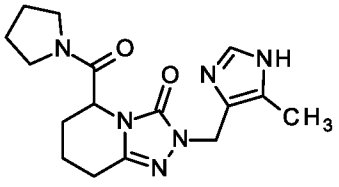
(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (40,0 мг, 169 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (82,7 мг, 254 мкмоль) і 2-(бромметил)-5-(трифторметил)піридин (44,7 мг, 186 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,6 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,22 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,72), 0,147 (0,71), 1,726 (2,72), 1,738 (3,10), 1,775 (4,76), 1,792 (7,48), 1,809 (5,64), 1,826 (1,77), 1,894 (1,55), 1,911 (4,76), 1,928 (5,91), 1,945 (3,79), 1,962 (1,18), 2,025 (2,84), 2,053 (1,90), 2,328 (0,88), 2,366 (0,64), 2,564 (2,98), 2,574 (2,44), 2,589 (2,03), 2,601 (2,01), 2,613 (3,47), 2,625 (1,98), 2,655 (1,38), 2,669 (1,43), 2,710 (0,77), 3,236 (0,95), 3,253 (1,97), 3,265 (2,17), 3,282 (3,78), 3,329 (2,27), 3,347 (3,67), 3,364 (2,07), 3,377 (2,12), 3,395 (1,00), 3,450 (1,06), 3,467 (2,41), 3,492 (3,06), 3,509 (1,38), 3,599 (1,44), 3,615 (2,87), 3,632 (1,84), 3,640 (2,24), 3,657 (1,00), 4,760 (2,66), 4,775 (3,67), 4,784 (2,76), 5,026 (16,00), 7,383 (4,73), 7,403 (4,96), 8,212 (3,24), 8,233 (3,24), 8,929 (5,73).

Приклад 24

(5RS)-2-[(5-метил-1H-імідазол-4-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) (30,0 мг, 127 мкмоль) закладали в ацетонітрил (2,0 мл). Після цього додавали карбонат цезію (165 мг, 508 мкмоль) і 4-(хлорметил)-5-метил-1H-імідазолгідро-хлорид (25,5 мг, 152 мкмоль). Реакційну суміш після перемішування протягом ночі зі зворотним холодильником концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 12). Фракції,

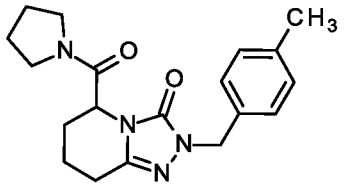
які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,80 мг (4 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (600 МГц, метанол-d_4); δ [млн.ч.]: 1,814 (0,43), 1,823 (0,63), 1,828 (0,65), 1,833 (0,66), 1,839 (0,65), 1,849 (0,45), 1,856 (0,44), 1,864 (0,53), 1,867 (0,51), 1,872 (0,54), 1,880 (0,52), 1,889 (0,64), 1,895 (0,58), 1,902 (1,23), 1,906 (1,24), 1,913 (1,77), 1,917 (1,61), 1,925 (1,40), 1,928 (1,26), 1,939 (0,67), 2,019 (0,61), 2,029 (1,55), 2,040 (2,38), 2,052 (2,28), 2,063 (1,50), 2,072 (0,63), 2,137 (0,43), 2,143 (0,44), 2,148 (0,46), 2,154 (0,67), 2,161 (0,70), 2,166 (0,75), 2,171 (0,63), 2,178 (0,46), 2,189 (0,40), 2,195 (0,45), 2,217 (0,59), 2,228 (16,00), 2,575 (0,42), 2,584 (0,47), 2,590 (0,45), 2,603 (0,80), 2,613 (0,74), 2,619 (0,77), 2,628 (0,61), 2,681 (0,63), 2,690 (1,26), 2,699 (0,63), 2,709 (0,40), 2,718 (0,74), 3,363 (0,46), 3,374 (0,82), 3,383 (0,74), 3,394 (1,07), 3,406 (0,57), 3,504 (0,62), 3,516 (1,20), 3,524 (0,65), 3,528 (0,81), 3,531 (0,72), 3,536 (1,03), 3,543 (1,03), 3,548 (1,12), 3,554 (0,65), 3,560 (1,06), 3,571 (0,53), 3,756 (0,54), 3,767 (0,99), 3,772 (0,62), 3,778 (0,65), 3,784 (0,84), 3,795 (0,44), 4,630 (0,69), 4,770 (1,70), 4,785 (1,45), 4,796 (4,48), 4,802 (1,53), 4,862 (2,68), 5,491 (5,22), 7,477 (4,91).

Приклад 25

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



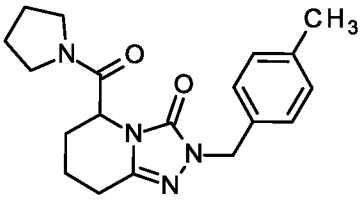
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат) (436 мг, 1,52 ммоль) розчиняли у 10 мл ТГФ. Додавали триетиламін (420 мкл, 3,0 ммоль), HATU (865 мг, 2,28 ммоль) і піролідин (150 мкл, 1,8 ммоль) та перемішували протягом 2 годин в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в суміші ДМСО/ацетонітрил/вода і двома порціями розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 250 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 27 хв. 5 % A, 38 хв. 5 % A, 38 хв. 5 % A, 39 хв. 90 % A; швидкість потоку: 50 мл/хв., детектор: 210 нм). Об'єднані фракції, що містили продукт, знову концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 430 мг (83 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,83 (м, 4Н), 1,86-2,10 (м, 4Н), 2,27 (с, 3Н), 2,42-2,65 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20-3,30 (м, 1Н), 3,30-3,41 (м, 1Н), 3,47 (дт, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 4,68-4,79 (м, 3Н), 7,07-7,16 (м, 4Н).

Приклад 26

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 1220 мг розчиняли у 50 мл суміші метанол/ацетонітрил; об'єм впорскування: 2,0 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: CO_2/етанол: ізократичний режим 20 % етанол, швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °С; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 494 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 487 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

Питоме обертання площини поляризації: -25,70 (589 нм, 0,4150 г/ 100 $см^3$ MeOH)

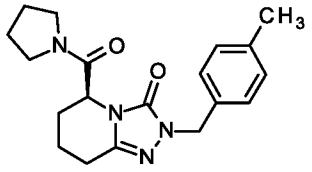
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,27 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: ізогексан/ізопропанол 1:1; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм]

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,83 (м, 4Н), 1,87-2,10 (м, 4Н), 2,27 (с, 3Н), 2,47-2,70 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,30 (м, 1Н), 3,30-3,67 (м, 3Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,69-4,81 (м, 3Н), 7,08-7,16 (м, 4Н).

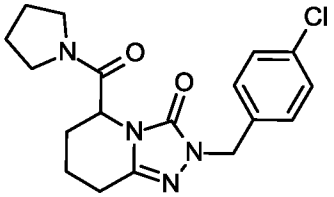
Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладу 26.

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



Приклад 27

(5RS)-2-(4-хлорбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



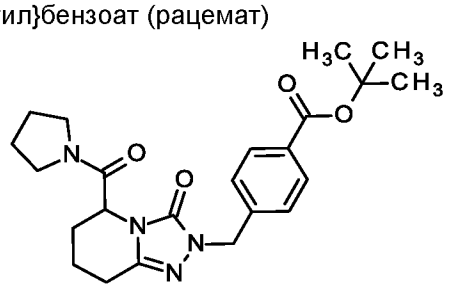
Метил-(5RS)-2-(4-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбоксилат (рацемат) (77,0 мг, 239 мкмоль) закладали в 1 мл суміші ТГФ/вода, змішували із гідроксидом літію (28,7 мг, 1,20 ммоль) та перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки ТГФ видаляли у вакуумі, а водний залишок ліофілізували. Таким чином одержали 74 мг літієвої солі карбонової кислоти, яку безпосередньо піддавали подальшому перетворенню. Для цього водним розчином соляної кислоти вивільняли карбонову кислоту і розчиняли її у 3 мл ТГФ. Додавали триетиламін (66 мкл, 470 мкмоль), HATU (135 мг, 356 мкмоль) і піролідин (24 мкл, 280 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 40 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (А = вода + 0,1 % мурашина кислота, В = ацетонітрил): 0 хв. 10 % В, 5 хв. 10 % В, 27 хв. 98 % В, 35min 98 % В, 35,01 хв. 10 % В, 38 хв. 10 % В. тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм). Фракції, які містили продукт, концентрували, ліофілізували і очищали у вакуумі від залишків розчинника. Таким чином одержали 64,3 мг (75 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4Н), 1,87-2,10 (м, 4Н), 2,46-2,66 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,40 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,46 (дт, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 4,74 (дд, 1Н), 4,75-4,85 (м, 2Н), 7,22-7,28 (м, 2Н), 7,37-7,43 (м, 2Н).

Приклад 28

Трет-бутил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-2(3Н)-іл]метил}бензоат (рацемат)



(5RS)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (246 мг, чистота 88 %, 580 мкмоль) розчиняли у 6,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (240 мкл, 1,7 ммоль), HATU (287 мг, 754 мкмоль) і піролідин

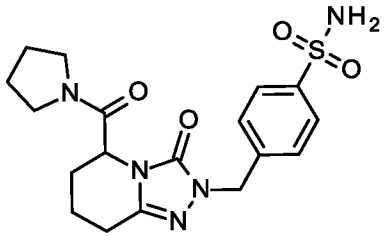
(58 мкл, 700 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для подальшого перетворення ще раз додавали триетиламін (81 мкл, 580 мкмоль), HATU (66,1 мг, 174 мкмоль) і піролідин (15 мкл, 170 мкмоль) та перемішували протягом наступних 2,5 годин в описаних вище умовах. Для обробки вихідну суміш розбавляли етилацетатом/водою. Після екстрагування і відокремлення органічної фази водну фазу ще двічі екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і висушували над сульфатом натрію. Залишок, утворений після концентрування у вакуумі, розчиняли у суміші ДМСО/ацетонітрил/вода і двома порціями розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Об'єднані фракції, що містили продукт, концентрували і ще раз розподіляли вихідний продукт між водою і етилацетатом. Із органічної фази після висушування, концентрування і повторного висушування у вакуумі одержали 255 мг (103 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,54 (с, 9H), 1,62-1,85 (м, 4H), 1,87-2,10 (м, 4H), 2,47-2,67 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,22-3,40 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,75 (дд, 1H), 4,88 (с, 2H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,83-7,89 (м, 2H).

Приклад 29

4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-2(3H)-іл]метил}бензолсульфонамід (рацемат)



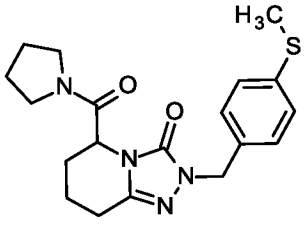
(5RS)-3-оксо-2-(4-сульфамоїлбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (30,0 мг, 85,1 мкмоль) розчиняли у 2,0 мл ДМФ. Додавали триетиламін (24 мкл, 170 мкмоль), HATU (48,6 мг, 128 мкмоль) і піролідин (8,5 мкл, 100 мкмоль) та перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Для обробки і очищення вихідну суміш безпосередньо розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 30 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв., градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил). тривалість кожного розділення 38 хв. 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B. Детектування: 210 нм). Об'єднані фракції, що містили продукт, ліофілізували. Таким чином одержали 7,60 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 6): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,60-1,85 (м, 4H), 1,85-2,12 (м, 4H), 2,40-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20-3,31 (м, 1H), 3,31-3,58 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,62 (дт, 1H), 4,75 (дд, 1H), 4,89 (с, 2H), 7,32 (с, 2H), 7,40 (д, 2H), 7,78 (д, 2H).

Приклад 30

(5RS)-2-[4-(метилсульфаніл)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[4-(метилсульфаніл)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (136 мг, чистота 95 %, 405 мкмоль) розчиняли у 4,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль), HATU (200 мг, 526 мкмоль) і піролідин (41 мкл, 490 мкмоль) та перемішували протягом вихідних в атмосфері аргону при кімнатній

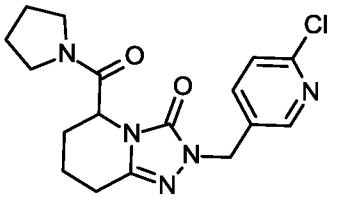
температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, які містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували у вакуумі. Таким чином одержали 85,0 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4H), 1,88-2,10 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,47-2,67 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,26 (дт, 1H), 3,36 (дт, 1H), 3,47 (дт, 1H), 3,65 (дт, 1H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,70-4,80 (м, 3H), 7,15-7,25 (м, 4H).

Приклад 31

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



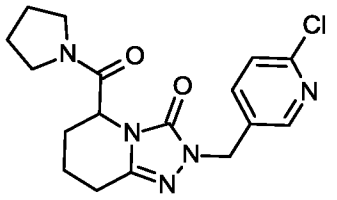
(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (1,59 г, чистота 92 %, 4,74 ммоль) розчиняли у 25 мл ТГФ. Додавали триетиламін (2,0 мл, 14 ммоль), HATU (2,34 г, 6,16 ммоль) і піролідин (470 мкл, 5,7 ммоль) та перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш викладали у воду, суміш насичували хлоридом натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (картридж PuriFlash 100 г із силікагелем, дихлорметан/метанол 20:1, детектор: 214 нм). Таким чином одержали 1,11 г (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,86 (м, 4H), 1,86-2,10 (м, 4H), 2,53-2,71 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,41 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,74 (дд, 1H), 4,88 (с, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 8,30 (д, 1H). При 1,15 млн.ч. і при 3,05 млн.ч. спектр містив широкі сигнали, які відповідали іонам триетиламонію.

Приклад 32

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 400 мг розчиняли у 15 мл етанолу; об'єм впорскування: 4,0 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD НФХ 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: CO_2/етанол: ізократичний режим 35 % етанол, швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення і ліофілізації продуктів відокремили 144 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 138 г енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

Аналітична НФХ на хіральній фазі: R_t = 3,41 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® AD; розчинник: CO_2/етанол 60:40; швидкість потоку: 3 мл етанолу/хв.; УФ-детектування: 210 нм]

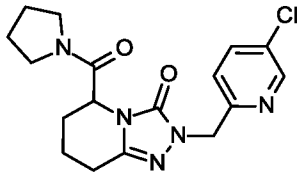
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,85 (м, 4H), 1,87-2,10 (м, 4H), 2,47-2,68 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,22-3,31 (м, 1H), 3,31-

3,40 (м, 1H), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,74 (дд, 1H), 4,88 (с, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 8,30 (д, 1H).

Приклад 33

(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



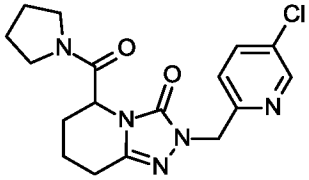
(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (220 мг, чистота 81 %, 574 мкмоль) розчиняли у 3,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (400 мкл, 2,9 ммоль), HATU (284 мг, 746 мкмоль) і піролідин (57 мкл, 690 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш викладали у воду, суміш насичували хлоридом натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 30 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил). тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм => 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B). Таким чином одержали 177 мг (85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,64-1,83 (м, 4H), 1,87-2,11 (м, 4H), 2,46-2,66 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,22-3,43 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,48 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,87-4,95 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,57 (д, 1H).

Приклад 34

(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом препаративної рідинної хроматографії на хіральній фазі [підготовка проби: 220 мг розчиняли у 12 мл теплого ізопропанолу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chirapak® AS-H 5 мкм, 250 x 50 мм; розчинник: ізогексан/ізопропанол: ізократичний режим 50% ізопропанол, швидкість потоку: 15,0 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 69 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 66 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

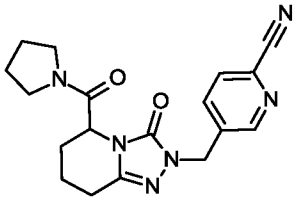
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,40 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® AS-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: ізогексан/ізопропанол 1:1 ; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм]

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,86 (м, 4H), 1,86-2,14 (м, 4H), 2,47-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,42 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,86-4,96 (м, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 8,57 (д, 1H).

Приклад 35

5-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-2(3H)-іл]метил}піридин-2-карбонітрил (рацемат)



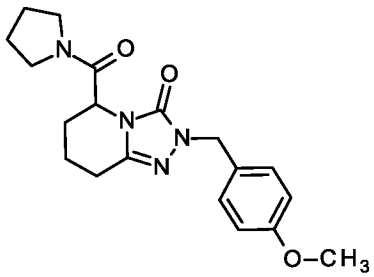
(5RS)-2-[(6-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (190 мг, 70 % чистота, 444 мкмоль) розчиняли у 4,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (190 мкл, 1,3 ммоль), HATU (220 мг, 578 мкмоль) і піролідин (45 мкл, 530 мкмоль) та перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода (A, нейтральний), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 80,0 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,84 (м, 4H), 1,86-2,11 (м, 4H), 2,46-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,22-3,40 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 4,95-5,05 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,62 (д, 1H).

Приклад 36

(5RS)-2-(4-метоксибензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (1,67 г, чистота 80 %, 4,40 ммоль) розчиняли у ДМФ (10 мл). Додавали триетиламін (1,2 мл, 8,8 ммоль), HATU (2,51 г, 6,61 ммоль) і піролідин (440 мкл, 5,3 ммоль) та перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш змішували з водою, суміш насичували хлоридом натрію і тричі екстрагували із застосуванням кожного разу по 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази висушували сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Утворений залишок розділяли із трьома впорскуваннями методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 40 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил). тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм => 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B =>). Шляхом концентрування фракцій, що містили продукт, одержали 830 мг (чистота 97 %, 51% теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Основну кількість без додаткового очищення застосовували далі як проміжний продукт.

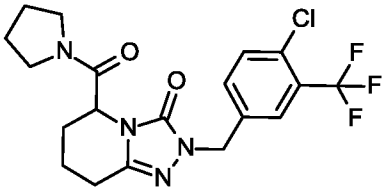
Близько 50 мг ще раз в описаних вище умовах очищали методом препаративної ВЕРХ із одержанням 33 мг сполуки, зазначеної в заголовку, чистота 100 % згідно з результатами РХ/МС.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,83 (м, 4H), 1,88-2,08 (м, 4H), 2,45-2,64 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,40 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді) 3,46 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 3,73 (с, 3H), 4,66-4,77 (м, 3H), 6,85-6,91 (м, 2H), 7,13-7,20 (м, 2H).

Приклад 37

(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



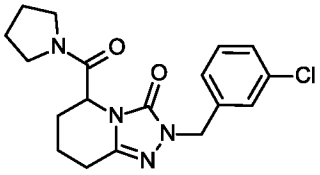
(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (138 мг, 367 мкмоль) розчиняли у 4,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (110 мкл, 810 мкмоль), HATU (182 мг, 477 мкмоль) і піролідин (37 мкл, 440 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки реакційну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 121 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,60-1,85 (м, 4Н), 1,87-2,11 (м, 4Н), 2,47-2,69 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,57 (м, 3Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,62 (дт, 1Н), 4,75 (дд, 1Н), 4,92 (с, 2Н), 7,51 (дд, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,76 (д, 1Н).

Приклад 38

(5RS)-2-(3-хлорбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



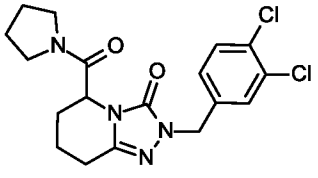
(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (110 мг, чистота 83 %, 297 мкмоль) розчиняли у 3,5 мл ТГФ. Додавали триетиламін (91 мкл, 650 мкмоль), HATU (147 мг, 386 мкмоль) і піролідин (30 мкл, 360 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 80,3 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,61-1,84 (м, 4Н), 1,88-2,11 (м, 4Н), 2,47-2,68 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,26 (дт, 1Н), 3,36 (дт, 1Н), 3,47 (дт, 1Н), 3,62 (дт, 1Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,75 (дд, 1Н), 4,83 (с, 2Н), 7,19 (br d, 1Н), 7,29 (шс, 1Н), 7,32-7,40 (м, 2Н).

Приклад 39

(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (120 мг, чистота 80 %, 281 мкмоль) розчиняли у 3,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (86 мкл, 620 мкмоль), HATU (139 мг, 365 мкмоль) і піролідин (28 мкл, 340 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і

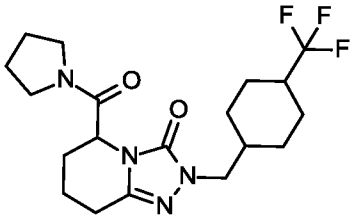
розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 113 мг (97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,60-1,84 (м, 4H), 1,85-2,10 (м, 4H), 2,45-2,67 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,21-3,51 (м, 3H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,62 (дт, 1H), 4,75 (дд, 1H), 4,83 (с, 2H), 7,22 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,62 (д, 1H).

Приклад 40

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



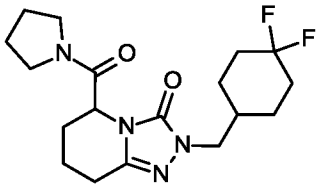
(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (326 мг, 939 мкмоль,) розчиняли у 10 мл ТГФ. Додавали триетиламін (260 мкл, 1,9 ммоль), HATU (464 мг, 1,22 ммоль) і піролідин (94 мкл, 1,1 ммоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш змішували з водою і потім концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 90,2 мг (24 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку в формі рацемічної суміші цис- і транс-ізомерів.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 0,89-1,08 (м, 1H), 1,10-1,26 (м, 1H), 1,43-2,10 (м, 15H), 2,11-2,34 (м, 1H), 2,45-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20-3,29 (м, 1H), 3,29-3,72 (м, 5H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,67-4,74 (м, 1H).

Приклад 41

(5RS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (30,5 мг, 96,7 мкмоль) у розчиняли 1,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (27 мкл, 1,90 мкмоль), HATU (47,8 мг, 126 мкмоль) і піролідин (9,7 мкл, 120 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш змішували з водою і потім концентрували, одержаний у результаті залишок закладали у суміш ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 17,6 мг 49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

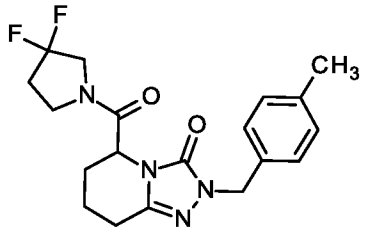
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,12-1,27 (м, 2H), 1,61-2,09 (м, 15H), 2,47-2,68 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,25 (дт, 1H), 3,34 (дт, 1H), 3,41-близько 3,70 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,70

(дд, 1H).

Приклад 42

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



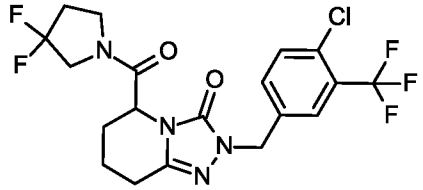
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (36,0 мг, 124 мкмоль) розчиняли у 1,3 мл ТГФ. Додавали триетиламін (57 мкл, 410 мкмоль), HATU (70,7 мг, 186 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (21,4 мг, 149 мкмоль) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок розчиняли у суміші ДМСО/ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 250 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 27 хв. 5 % A, 38 хв. 5 % A, 38 хв. 5 % A, 39 хв. 90 % A; швидкість потоку: 50 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 26,4 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС ((Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,78 (м, 2H), 1,90-2,12 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,35-2,66 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,32-4,24 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,69-4,85 (м, 3H), 7,09-715 (м, 4H). Продукт перебував у формі рацемічної суміші.

Приклад 43

(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



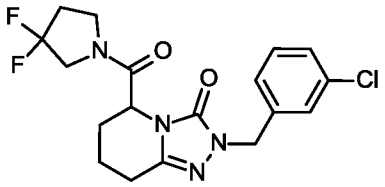
(5RS)-2-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (138 мг, 367 мкмоль) розчиняли у 4,0 мл ТГФ. Додавали триетиламін (160 мкл, 1,2 ммоль), HATU (182 мг, 477 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (63,3 мг, 441 мкмоль) та перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 135 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,58-1,80 (м, 2H), 1,93-2,14 (м, 2H), 2,34-2,69 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,41-4,26 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,78 (дд, 0,5H), 4,85 (дд, 0,5H), 4,93 (с, 2H), 7,51 (дд, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,76 (д, 1H). Продукт перебував у формі рацемічної суміші.

Приклад 44

(5RS)-2-(3-хлорбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



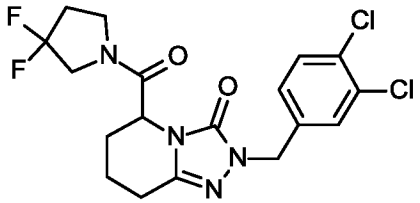
(5RS)-2-(3-хлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (110 мг, чистота 83 %, 297 мкмоль) розчиняли у 3,5 мл ТГФ. Додавали триетиламін (130 мкл, 950 мкмоль), HATU (147 мг, 386 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (51,1 мг, 356 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 89,2 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,81 (м, 2H), 1,92-2,14 (м, 2H), 2,35-2,69 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), ca. 3,43-4,25 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,77 (дд, 0,5H), 4,80-4,89 (м, 2,5H), 7,19 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H). Продукт перебував у формі рацемічної суміші.

Приклад 45

(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



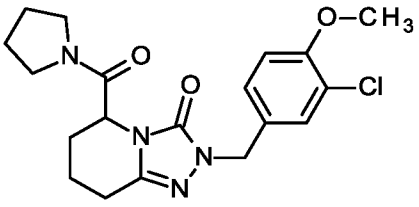
(5RS)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (рацемат) (120 мг, чистота 80 %, 281 мкмоль) розчиняли у 3,5 мл ТГФ. Додавали триетиламін (125 мкл, 900 мкмоль), HATU (147 мг, 386 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (48,3 мг, 337 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш концентрували, одержаний у результаті залишок розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Фракції, що містили продукт, об'єднували, концентрували і висушували. Таким чином одержали 112 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,80 (м, 2H), 1,92-2,14 (м, 2H), 2,34-2,69 (м, 4H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,48-4,25 (м, 4H), 4,77 (дд, 0,5H) 4,81-4,89 (м, 2,5H), 7,22 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,62 (д, 1H). Продукт перебував у формі рацемічної суміші.

Приклад 46

(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 155 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]-триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-

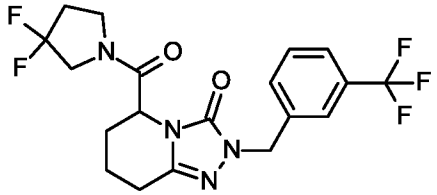
3-оксидгексафторофосфат (76,6 мг, 201 мкмоль) і триетил-амін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (16 мкл, 190 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,3 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,399 (1,48), 1,709 (3,03), 1,756 (1,37), 1,773 (4,59), 1,790 (8,04), 1,807 (6,19), 1,824 (1,87), 1,892 (1,96), 1,909 (5,76), 1,925 (7,26), 1,942 (5,02), 1,960 (1,89), 1,977 (2,42), 1,996 (1,92), 2,007 (1,53), 2,022 (1,92), 2,032 (1,45), 2,073 (0,76), 2,328 (0,59), 2,523 (4,16), 2,564 (2,07), 2,577 (1,91), 2,590 (3,62), 2,602 (2,05), 2,621 (0,90), 2,631 (1,41), 2,669 (0,57), 2,865 (0,84), 3,224 (1,07), 3,241 (2,33), 3,254 (2,24), 3,270 (4,01), 3,287 (1,82), 3,326 (1,86), 3,344 (4,00), 3,361 (2,11), 3,373 (2,39), 3,391 (1,09), 3,433 (1,24), 3,451 (2,64), 3,458 (2,04), 3,476 (3,38), 3,493 (1,52), 3,592 (1,52), 3,609 (3,26), 3,625 (1,85), 3,633 (2,56), 3,649 (1,34), 3,729 (0,70), 3,966 (1,62), 4,696 (0,90), 4,724 (3,54), 4,735 (15,25), 4,739 (16,00), 4,779 (0,92), 7,095 (6,08), 7,116 (10,56), 7,167 (5,32), 7,172 (5,46), 7,188 (2,99), 7,193 (3,23), 7,293 (9,06), 7,298 (8,15).

Приклад 47

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



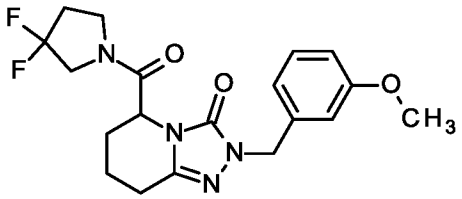
(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 154 мкмоль) закладали у ТГФ (2,6 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]три-азоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (76,0 мг, 200 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (26,5 мг, 184 мкмоль) і перемішу-вали реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,5 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,90), -0,008 (6,54), 0,008 (6,57), 0,146 (0,79), 1,730 (1,39), 2,012 (1,46), 2,327 (2,25), 2,366 (1,69), 2,523 (8,26), 2,567 (3,00), 2,590 (2,67), 2,609 (3,00), 2,670 (2,59), 2,710 (1,50), 3,537 (1,39), 3,556 (2,07), 3,567 (1,24), 3,671 (1,16), 3,703 (1,43), 3,738 (1,13), 3,770 (1,54), 3,807 (1,80), 3,894 (0,64), 3,913 (1,35), 3,938 (0,94), 3,991 (0,94), 4,180 (0,75), 4,206 (0,75), 4,766 (1,13), 4,783 (1,46), 4,791 (1,13), 4,849 (1,39), 4,931 (16,00), 7,506 (2,37), 7,525 (3,94), 7,572 (2,37), 7,591 (4,39), 7,615 (5,78), 7,648 (3,79), 7,667 (2,22).

Приклад 48

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(3-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-(3-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 168 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пі-ридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (82,9 мг, 218 мкмоль) і триетиламін (120 мкл, 840 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (28,9 мг, 201 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при

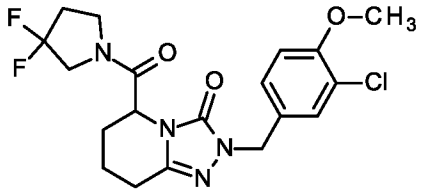
кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 47,1 мг (72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,176 (0,43), 1,664 (0,83), 1,676 (0,96), 1,688 (1,03), 1,702 (1,17), 1,715 (1,34), 1,724 (1,33), 1,969 (0,80), 1,978 (1,09), 1,992 (1,10), 2,002 (1,22), 2,009 (1,19), 2,026 (0,96), 2,037 (0,90), 2,045 (0,92), 2,052 (0,93), 2,062 (0,88), 2,072 (0,99), 2,080 (0,69), 2,088 (0,63), 2,365 (0,44), 2,380 (0,75), 2,392 (0,57), 2,401 (0,79), 2,409 (0,90), 2,430 (0,86), 2,451 (0,65), 2,472 (0,43), 2,517 (3,02), 2,559 (2,35), 2,569 (2,87), 2,585 (2,57), 2,601 (2,46), 2,612 (1,31), 2,631 (0,48), 2,644 (0,74), 2,669 (0,40), 3,534 (3,05), 3,548 (3,83), 3,554 (3,85), 3,566 (2,82), 3,573 (2,57), 3,635 (0,72), 3,669 (1,32), 3,702 (1,44), 3,769 (1,59), 3,783 (1,02), 3,792 (0,87), 3,802 (1,67), 3,809 (1,48), 3,828 (0,66), 3,894 (0,62), 3,913 (1,29), 3,932 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,48), 3,993 (0,80), 4,021 (0,54), 4,035 (0,71), 4,063 (0,43), 4,147 (0,47), 4,178 (0,68), 4,205 (0,69), 4,750 (1,09), 4,776 (16,00), 4,824 (1,07), 4,834 (1,23), 4,840 (1,38), 4,849 (1,03), 6,773 (6,87), 6,777 (7,30), 6,793 (3,43), 6,823 (2,14), 6,827 (2,29), 6,832 (1,64), 6,845 (2,46), 6,851 (2,14), 7,220 (2,49), 7,241 (5,00), 7,261 (2,64).

Приклад 49

(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



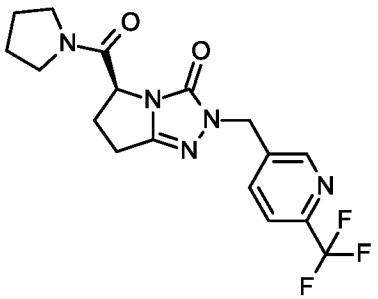
(5RS)-2-(3-хлор-4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 155 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]три-азоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (76,6 мг, 201 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (26,7 мг, 186 мкмоль) і перемішу-вали реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,0 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,176 (0,66), 1,669 (0,43), 1,682 (0,48), 1,695 (0,55), 1,707 (0,61), 1,717 (0,61), 1,969 (0,48), 1,981 (0,50), 1,993 (0,57), 2,038 (0,43), 2,045 (0,41), 2,411 (0,41), 2,423 (0,41), 2,565 (1,07), 2,580 (1,02), 2,595 (1,07), 2,607 (0,68), 3,529 (0,46), 3,537 (0,50), 3,546 (0,75), 3,558 (0,84), 3,577 (0,41), 3,666 (0,48), 3,700 (0,55), 3,775 (0,68), 3,806 (1,00), 3,833 (16,00), 3,910 (0,55), 4,745 (4,55), 4,765 (0,50), 4,815 (0,46), 4,825 (0,55), 4,831 (0,59), 4,840 (0,43), 7,097 (1,68), 7,118 (2,94), 7,167 (1,52), 7,172 (1,59), 7,188 (0,84), 7,193 (0,93), 7,292 (2,30), 7,297 (2,12).

Приклад 50

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер)



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер) (100 мг, 305 мкмоль) закладали у ТГФ

(2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (151 мг, 396 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (31 мкл, 370 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,0 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

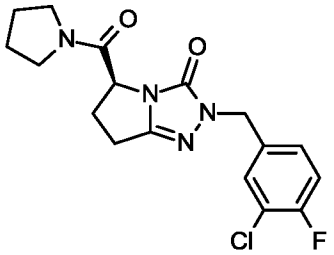
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,769 (0,78), 1,784 (3,02), 1,802 (5,93), 1,819 (5,24), 1,835 (1,78), 1,889 (1,56), 1,905 (4,92), 1,922 (6,24), 1,939 (3,71), 1,957 (0,94), 2,367 (1,77), 2,389 (1,77), 2,406 (1,84), 2,416 (1,09), 2,426 (0,84), 2,651 (0,49), 2,674 (1,03), 2,692 (2,10), 2,714 (4,83), 2,724 (2,25), 2,736 (4,61), 2,744 (3,26), 2,754 (1,23), 2,780 (1,92), 2,810 (2,02), 2,832 (1,50), 3,268 (0,55), 3,285 (1,24), 3,298 (2,66), 3,334 (5,63), 3,351 (2,20), 3,364 (1,29), 3,380 (1,63), 3,397 (2,45), 3,404 (1,65), 3,415 (1,42), 3,422 (2,86), 3,439 (1,27), 3,641 (1,30), 3,657 (2,74), 3,666 (1,47), 3,674 (1,51), 3,682 (2,39), 3,699 (1,08), 4,923 (3,04), 4,930 (2,28), 4,944 (3,23), 4,950 (2,23), 5,007 (16,00), 7,902 (2,10), 7,923 (8,79), 7,933 (5,24), 7,957 (1,23), 8,673 (5,78).

Наведені далі результати аналізу Прикладу 175 показали, що при застосуванні HATU відбувається часткова рацемізація систем 3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-3-ону, і вони більше не перебувають у формі чистих енантіомерів.

Приклад 51

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піро-ло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер)



(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (енантіомер) (100 мг, 321 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]три-азоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (159 мг, 417 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (32 мкл, 380 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 65,0 мг (56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

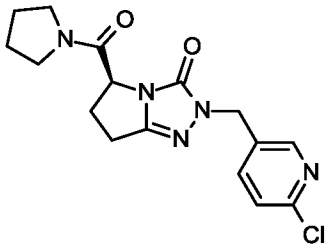
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 365 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,768 (1,33), 1,784 (5,17), 1,800 (10,32), 1,817 (9,23), 1,833 (3,24), 1,888 (2,78), 1,904 (8,68), 1,921 (10,97), 1,938 (6,38), 1,956 (1,55), 2,327 (1,35), 2,358 (2,20), 2,365 (2,34), 2,379 (3,19), 2,385 (2,61), 2,396 (3,26), 2,407 (1,96), 2,671 (2,13), 2,690 (3,70), 2,712 (7,35), 2,721 (3,63), 2,731 (8,75), 2,739 (5,90), 2,766 (2,80), 2,773 (3,72), 2,803 (3,55), 2,825 (2,63), 2,847 (0,68), 3,265 (1,09), 3,282 (2,37), 3,331 (9,81), 3,349 (3,94), 3,361 (2,22), 3,378 (2,90), 3,395 (4,21), 3,402 (2,85), 3,419 (5,00), 3,437 (2,32), 3,640 (2,37), 3,657 (4,95), 3,665 (2,54), 3,674 (2,66), 3,681 (4,23), 3,698 (1,79), 4,778 (1,21), 4,818 (16,00), 4,823 (15,78), 4,864 (1,11), 4,916 (5,34), 4,923 (3,79), 4,937 (5,68), 4,944 (3,79), 7,250 (2,44), 7,255 (2,66), 7,262 (2,71), 7,271 (4,01), 7,276 (3,79), 7,283 (3,70), 7,289 (3,48), 7,377 (7,40), 7,401 (9,52), 7,422 (5,37), 7,453 (5,78), 7,458 (5,41), 7,471 (5,78), 7,477 (5,32).

Наведені далі результати аналізу Прикладу 175 вказують на те, що 3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-on-Systeme при застосуванні HATU відбувається часткова рацемізація систем і вони вже не перебувають у формі чистих енантіомерів.

Приклад 52

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер) (80,0 мг, 271 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (134 мг, 353 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (27 мкл, 330 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,0 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

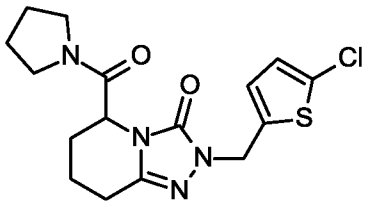
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,44), 1,782 (2,91), 1,798 (5,45), 1,816 (4,87), 1,832 (1,60), 1,886 (1,48), 1,902 (4,67), 1,919 (5,91), 1,936 (3,46), 1,954 (0,86), 2,328 (0,66), 2,378 (1,73), 2,396 (1,70), 2,681 (1,98), 2,703 (4,30), 2,713 (2,17), 2,724 (4,48), 2,732 (3,11), 2,769 (1,81), 2,799 (1,89), 2,821 (1,40), 3,328 (6,29), 3,346 (2,24), 3,358 (1,33), 3,375 (1,71), 3,392 (2,30), 3,416 (2,65), 3,433 (1,15), 3,636 (1,17), 3,653 (2,62), 3,678 (2,16), 3,694 (0,97), 4,879 (16,00), 4,908 (2,88), 4,929 (3,09), 7,508 (5,17), 7,529 (6,17), 7,716 (3,34), 7,722 (3,44), 7,737 (2,73), 7,743 (2,78), 8,322 (5,32), 8,328 (5,20).

Наведені далі результати аналізу Прикладу 175 вказують на те, що при застосуванні HATU відбувається часткова рацемізація систем 3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-ону і вони вже не перебувають у формі чистих енантіомерів.

Приклад 53

(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (80,0 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (92,4 мг, 243 мкмоль) і триетиламін (130 мкл, 940 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (16,0 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,9 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

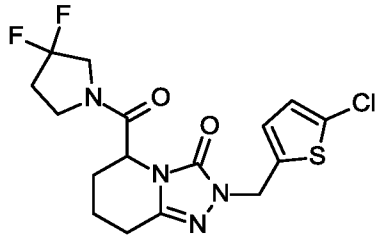
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,30), 1,667 (1,13), 1,679 (1,75), 1,702 (3,21), 1,711 (3,57), 1,723 (2,84), 1,753 (1,54), 1,769 (5,20), 1,787 (9,04), 1,804 (6,99), 1,821 (2,02), 1,889

(2,22), 1,906 (6,53), 1,923 (8,49), 1,939 (5,64), 1,958 (2,63), 1,970 (2,76), 1,982 (2,51), 1,991 (2,15), 2,001 (1,70), 2,017 (2,27), 2,027 (1,63), 2,033 (1,49), 2,042 (1,55), 2,052 (0,98), 2,068 (0,58), 2,078 (0,42), 2,327 (0,41), 2,564 (2,63), 2,579 (2,25), 2,592 (2,18), 2,604 (4,23), 2,617 (2,24), 2,634 (0,99), 2,646 (1,58), 2,659 (0,84), 2,669 (0,51), 2,865 (3,48), 3,219 (1,23), 3,236 (2,56), 3,248 (2,58), 3,265 (4,57), 3,282 (2,29), 3,333 (4,95), 3,345 (1,94), 3,350 (2,73), 3,362 (2,79), 3,380 (1,23), 3,428 (1,37), 3,445 (2,98), 3,453 (2,21), 3,462 (1,78), 3,470 (3,82), 3,487 (1,67), 3,586 (1,75), 3,602 (3,65), 3,611 (1,84), 3,619 (2,06), 3,627 (2,82), 3,644 (1,26), 4,707 (3,29), 4,717 (3,82), 4,722 (4,37), 4,732 (3,35), 4,872 (0,79), 4,914 (16,00), 4,957 (0,85), 6,898 (6,58), 6,908 (8,26), 6,973 (11,05), 6,982 (8,62).

Приклад 54

(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



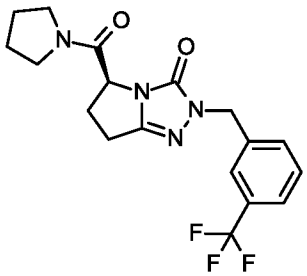
(5RS)-2-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (80,0 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (92,4 мг, 243 мкмоль) і триетиламін (130 мкл, 940 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (32,2 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,9 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,94), 1,718 (1,95), 1,977 (1,59), 1,987 (1,79), 2,032 (1,31), 2,049 (1,24), 2,068 (1,06), 2,327 (0,63), 2,359 (0,64), 2,377 (1,04), 2,406 (1,36), 2,427 (1,37), 2,447 (1,16), 2,569 (3,54), 2,580 (3,06), 2,594 (3,16), 2,610 (3,13), 2,622 (1,69), 2,653 (1,01), 2,669 (0,88), 3,528 (1,74), 3,540 (2,31), 3,548 (2,49), 3,559 (1,40), 3,567 (1,29), 3,626 (0,45), 3,660 (1,48), 3,694 (1,68), 3,731 (0,97), 3,767 (1,92), 3,800 (3,09), 3,818 (0,78), 3,884 (0,83), 3,902 (1,68), 3,928 (1,18), 3,947 (0,61), 3,984 (1,06), 4,012 (0,76), 4,025 (0,96), 4,054 (0,54), 4,138 (0,59), 4,170 (0,95), 4,195 (0,98), 4,226 (0,40), 4,725 (1,42), 4,740 (1,87), 4,749 (1,31), 4,799 (1,40), 4,815 (1,84), 4,824 (1,28), 4,880 (0,62), 4,922 (16,00), 4,964 (0,58), 6,901 (6,08), 6,911 (7,61), 6,975 (10,97), 6,984 (8,41).

Приклад 55

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер)



Метил-(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c]-[1,2,4]триазол-5-карбоксилат (енантіомер) (129 мг, 378 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (187 мг, 491 мкмоль) і триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (38 мкл, 450 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну

суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 92,4 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

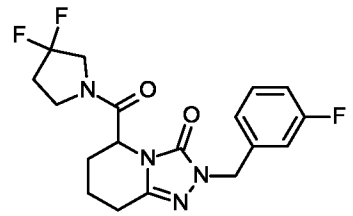
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,766 (1,04), 1,782 (4,19), 1,799 (7,77), 1,816 (6,67), 1,832 (2,28), 1,887 (2,03), 1,903 (6,44), 1,920 (8,25), 1,937 (4,97), 1,954 (1,24), 2,349 (0,56), 2,360 (1,57), 2,365 (1,56), 2,380 (2,45), 2,387 (1,96), 2,397 (2,42), 2,408 (1,49), 2,417 (1,09), 2,650 (0,53), 2,672 (1,15), 2,691 (2,65), 2,712 (5,74), 2,722 (2,89), 2,733 (6,33), 2,740 (4,71), 2,749 (1,93), 2,767 (2,15), 2,774 (2,86), 2,781 (2,42), 2,797 (1,52), 2,804 (2,59), 2,818 (0,67), 2,826 (1,87), 2,848 (0,50), 3,265 (0,75), 3,282 (1,61), 3,295 (3,42), 3,330 (7,74), 3,348 (2,95), 3,360 (1,63), 3,377 (2,15), 3,394 (3,17), 3,401 (2,24), 3,412 (1,91), 3,419 (3,67), 3,436 (1,66), 3,642 (1,70), 3,659 (3,64), 3,667 (1,93), 3,676 (2,05), 3,684 (3,12), 3,701 (1,38), 4,883 (1,04), 4,923 (16,00), 4,929 (15,45), 4,946 (4,38), 4,953 (3,12), 4,969 (1,11), 7,540 (2,51), 7,559 (5,89), 7,578 (3,43), 7,597 (5,63), 7,616 (2,78), 7,637 (7,35), 7,650 (5,01), 7,669 (2,64).

Наведені далі результати аналізу Прикладу 175 вказують на те, що при застосуванні HATU відбувається часткова рацемізація систем 3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-ону і вони вже не перебувають у формі чистих енантіомерів.

Приклад 56

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



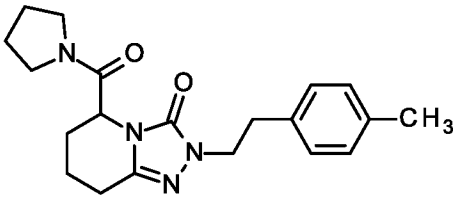
Гідрохлорид (5RS)-2-(3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (140 мг, 427 мкмоль) закладали у ТГФ (4,4 m) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (211 мг, 555 мкмоль) і триетиламін (300 мкл, 2,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (73,6 мг, 513 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 103 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,16), 0,008 (2,37), 1,676 (0,97), 1,687 (0,91), 1,725 (1,22), 1,989 (1,10), 2,000 (1,15), 2,010 (1,23), 2,044 (0,92), 2,052 (0,94), 2,059 (0,96), 2,069 (0,86), 2,079 (0,71), 2,088 (0,73), 2,095 (0,65), 2,327 (0,76), 2,366 (0,86), 2,382 (0,86), 2,392 (0,62), 2,411 (0,99), 2,430 (0,96), 2,454 (0,79), 2,522 (2,93), 2,580 (2,11), 2,594 (2,22), 2,610 (2,37), 2,624 (1,23), 2,642 (0,57), 2,653 (0,79), 2,669 (1,02), 2,709 (0,62), 3,534 (1,02), 3,541 (1,18), 3,551 (1,70), 3,561 (1,83), 3,570 (1,12), 3,580 (1,01), 3,671 (1,12), 3,705 (1,23), 3,745 (0,68), 3,778 (1,44), 3,792 (0,76), 3,811 (2,30), 3,829 (0,58), 3,893 (0,57), 3,912 (1,20), 3,931 (0,68), 3,939 (0,83), 3,957 (0,42), 3,993 (0,75), 4,022 (0,50), 4,036 (0,68), 4,149 (0,44), 4,180 (0,66), 4,205 (0,68), 4,759 (1,01), 4,769 (1,15), 4,774 (1,33), 4,783 (0,99), 4,843 (16,00), 4,857 (1,28), 7,006 (1,90), 7,030 (1,98), 7,057 (2,87), 7,076 (3,29), 7,090 (1,01), 7,106 (1,95), 7,112 (1,82), 7,128 (1,09), 7,134 (1,04), 7,358 (1,62), 7,374 (1,96), 7,378 (2,58), 7,393 (2,53), 7,413 (1,28).

Приклад 57

(5RS)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



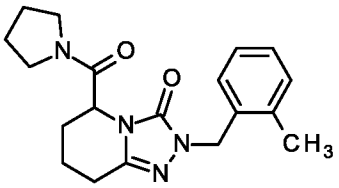
(5RS)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (82,0 мг, чистота 100 %, 272 мкмоль) закладали у ТГФ (2,8 мл) і додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (135 мг, 354 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (27 мкл, 330 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 77,0 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,41), -0,008 (3,12), 0,008 (3,21), 1,714 (0,99), 1,765 (1,02), 1,781 (1,70), 1,798 (1,31), 1,884 (0,49), 1,899 (1,27), 1,916 (1,68), 1,934 (1,12), 1,961 (0,65), 1,998 (0,53), 2,257 (9,18), 2,327 (0,70), 2,366 (0,43), 2,613 (0,80), 2,669 (0,79), 2,709 (0,41), 2,849 (0,94), 2,868 (1,96), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,263 (0,94), 3,328 (1,09), 3,358 (0,59), 3,440 (0,56), 3,465 (0,70), 3,588 (0,61), 3,613 (0,58), 3,729 (0,63), 3,748 (0,96), 3,766 (0,58), 3,778 (0,91), 3,798 (0,57), 4,660 (0,71), 4,675 (0,82), 4,685 (0,62), 7,085 (16,00).

Приклад 58

(5RS)-2-(2-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



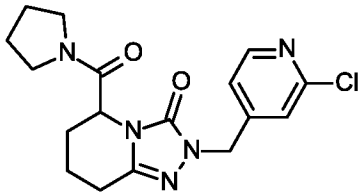
(5RS)-2-(2-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, 278 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (138 мг, 362 мкмоль) і триетиламін (78 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (28 мкл, 330 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,0 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,27 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,91), 0,008 (0,90), 1,110 (0,57), 1,680 (0,58), 1,703 (1,15), 1,712 (1,23), 1,723 (0,96), 1,756 (0,51), 1,772 (1,74), 1,790 (3,06), 1,807 (2,39), 1,823 (0,69), 1,892 (0,70), 1,909 (2,16), 1,925 (2,75), 1,942 (1,76), 1,959 (0,74), 1,973 (0,55), 1,984 (0,98), 1,996 (1,12), 2,008 (0,75), 2,023 (0,80), 2,034 (0,55), 2,040 (0,50), 2,049 (0,52), 2,293 (16,00), 2,475 (0,40), 2,574 (0,74), 2,585 (1,41), 2,598 (0,79), 2,627 (0,56), 3,226 (0,42), 3,243 (0,89), 3,255 (0,90), 3,272 (1,59), 3,290 (0,88), 3,321 (1,26), 3,340 (1,67), 3,352 (0,61), 3,357 (0,85), 3,369 (0,93), 3,387 (0,43), 3,436 (0,46), 3,454 (1,02), 3,461 (0,74), 3,471 (0,62), 3,479 (1,32), 3,496 (0,58), 3,594 (0,60), 3,610 (1,23), 3,619 (0,61), 3,627 (0,71), 3,635 (0,96), 3,652 (0,42), 4,727 (1,13), 4,736 (1,29), 4,742 (1,50), 4,751 (1,15), 4,778 (8,67), 7,070 (1,24), 7,088 (2,10), 7,117 (0,63), 7,125 (0,62), 7,131 (1,10), 7,139 (1,42), 7,157 (1,70), 7,166 (5,62), 7,180 (1,21), 7,184 (0,89).

Приклад 59

(5RS)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



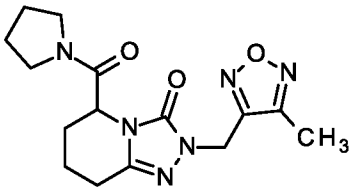
(5RS)-2-[(2-хлорпіридин-4-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (110 мг, чистота 94 %, 245 мкмоль) закладали у ТГФ (2,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (121 мг, 318 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (25 мкл, 290 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 10,0 мг (11 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,120 (0,49), -0,007 (3,51), 0,006 (3,30), 0,117 (0,49), 1,499 (0,65), 1,693 (1,62), 1,740 (2,32), 1,748 (2,11), 1,766 (2,32), 1,778 (6,81), 1,792 (10,92), 1,806 (8,00), 1,820 (2,22), 1,901 (1,95), 1,912 (4,76), 1,925 (6,22), 1,939 (4,00), 1,952 (1,30), 1,997 (1,08), 2,015 (2,59), 2,033 (2,27), 2,040 (1,78), 2,046 (1,73), 2,053 (1,89), 2,062 (1,95), 2,068 (2,05), 2,361 (2,92), 2,365 (2,11), 2,439 (3,14), 2,518 (8,27), 2,522 (6,54), 2,559 (3,51), 2,571 (2,81), 2,580 (2,81), 2,592 (2,27), 2,617 (2,11), 2,627 (4,76), 2,635 (5,08), 2,650 (1,14), 2,660 (1,84), 2,865 (8,59), 3,242 (1,73), 3,256 (3,57), 3,266 (3,41), 3,280 (6,65), 3,338 (3,95), 3,353 (5,62), 3,367 (3,19), 3,376 (3,41), 3,390 (1,62), 3,449 (1,51), 3,463 (3,41), 3,469 (2,54), 3,483 (4,16), 3,497 (1,95), 3,598 (1,89), 3,611 (3,57), 3,625 (2,22), 3,631 (2,92), 3,645 (1,51), 3,700 (4,27), 4,766 (3,68), 4,772 (4,00), 4,778 (4,59), 4,785 (3,57), 4,833 (0,92), 4,878 (0,86), 4,912 (16,00), 4,948 (0,86), 7,209 (5,73), 7,219 (6,11), 7,319 (10,32), 8,342 (0,54), 8,368 (9,30), 8,378 (9,30).

Приклад 60

(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(4-метил-1,2,5-оксадіазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (91,0 мг, 326 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (161 мг, 424 мкмоль) і триетиламін (91 мкл, 650 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (33 мкл, 390 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (13 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

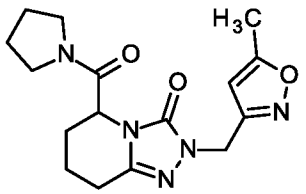
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 333 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,20), 0,008 (1,14), 1,711 (0,58), 1,721 (0,49), 1,772 (1,12), 1,790 (2,07), 1,807 (1,67), 1,823 (0,52), 1,891 (0,52), 1,908 (1,52), 1,924 (1,83), 1,941 (1,16), 1,957 (0,46), 1,998 (0,83), 2,023 (0,48), 2,289 (16,00), 2,523 (1,52), 2,565 (0,60), 2,582 (0,53), 2,593 (0,89), 2,606 (0,52), 3,238 (0,56), 3,251 (0,62), 3,268 (1,07), 3,285 (0,55), 3,328 (1,23), 3,345 (0,59), 3,357 (0,61), 3,449 (0,70), 3,456 (0,52), 3,474 (0,90), 3,490 (0,41), 3,588 (0,43), 3,604 (0,83), 3,613 (0,44), 3,621 (0,47), 3,630 (0,66), 4,739 (0,79), 4,748 (0,87), 4,754 (1,02), 4,763 (0,76), 5,087

(4,25), 5,092 (4,25).

Приклад 61

(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



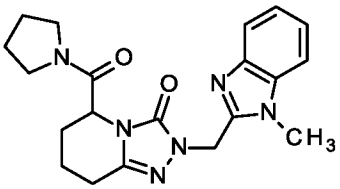
(5RS)-2-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (133 мг, чистота 94 %, 449 мкмоль) закладали у ТГФ (4,7 мл,) і додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (222 мг, 584 мкмоль) і триетиламін (310 мкл, 2,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (45 мкл, 540 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 18,0 мг (12 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (0,94), 0,006 (0,97), 1,179 (0,41), 1,237 (0,58), 1,717 (1,18), 1,763 (0,56), 1,776 (2,23), 1,790 (3,84), 1,804 (2,83), 1,818 (0,75), 1,899 (0,86), 1,912 (2,55), 1,925 (3,24), 1,939 (2,02), 1,952 (0,90), 1,981 (0,90), 2,007 (0,47), 2,015 (0,60), 2,027 (0,77), 2,036 (0,64), 2,042 (0,66), 2,048 (0,64), 2,201 (1,16), 2,361 (1,31), 2,370 (15,57), 2,371 (16,00), 2,518 (3,75), 2,522 (3,17), 2,567 (0,92), 2,591 (0,79), 2,600 (1,50), 2,610 (0,86), 2,635 (1,63), 2,865 (1,80), 3,232 (0,54), 3,245 (1,12), 3,255 (1,05), 3,269 (1,84), 3,283 (1,07), 3,342 (2,62), 3,352 (1,14), 3,356 (1,29), 3,366 (1,44), 3,380 (0,69), 3,444 (0,60), 3,457 (1,24), 3,463 (0,90), 3,471 (0,75), 3,477 (1,59), 3,491 (0,71), 3,594 (0,69), 3,607 (1,46), 3,614 (0,77), 3,621 (0,86), 3,628 (1,16), 3,641 (0,51), 4,717 (1,24), 4,724 (1,48), 4,729 (1,63), 4,736 (1,35), 4,781 (0,66), 4,813 (5,96), 4,819 (6,01), 4,851 (0,64), 6,062 (4,18).

Приклад 62

(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (120 мг, 367 мкмоль) закладали у ДМФ (2,8 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (181 мг, 477 мкмоль) і триетиламін (200 мкл, 1,5 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (37 мкл, 440 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]три-азоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (139 мг, 367 мкмоль) і піролідин (31 мкл, 367 мкмоль) і перемішували протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,0 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

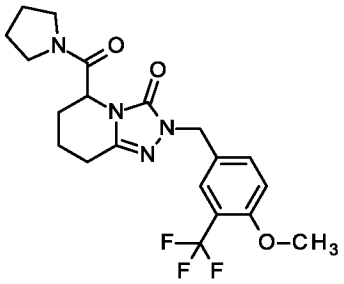
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,51), 0,008 (0,44), 1,653 (0,44), 1,667 (0,48), 1,677 (0,52), 1,690 (0,67), 1,702 (0,81), 1,712 (0,59), 1,725 (0,41), 1,777 (1,23), 1,795 (2,26), 1,812 (1,88), 1,829 (0,60), 1,897 (0,57), 1,914 (1,73), 1,931 (2,23), 1,947 (1,48), 1,964 (0,58), 1,977 (0,48),

1,987 (0,82), 1,997 (1,01), 2,006 (0,73), 2,022 (0,56), 2,033 (0,46), 2,040 (0,44), 2,048 (0,42), 2,518 (1,12), 2,566 (1,13), 2,578 (0,64), 2,608 (0,40), 3,245 (0,71), 3,258 (0,74), 3,275 (1,21), 3,292 (0,62), 3,324 (0,72), 3,342 (1,30), 3,354 (0,50), 3,360 (0,67), 3,372 (0,73), 3,459 (0,82), 3,466 (0,60), 3,476 (0,51), 3,483 (1,02), 3,501 (0,45), 3,604 (0,47), 3,620 (1,00), 3,628 (0,51), 3,637 (0,58), 3,645 (0,78), 3,755 (16,00), 4,749 (0,91), 4,758 (1,02), 4,764 (1,18), 4,772 (0,87), 5,072 (1,17), 5,111 (3,74), 5,139 (3,71), 5,178 (1,17), 7,172 (0,65), 7,175 (0,66), 7,192 (1,54), 7,209 (1,33), 7,212 (1,19), 7,233 (1,09), 7,236 (1,14), 7,253 (1,60), 7,271 (0,78), 7,273 (0,68), 7,524 (1,79), 7,544 (1,56), 7,582 (1,63), 7,602 (1,52).

Приклад 63

(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



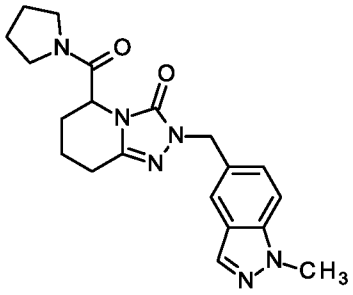
(5RS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (75,0 мг, 202 мкмоль) закладали у ТГФ (2,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (99,8 мг, 263 мкмоль) і триетиламін (140 мкл, 1,0 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (20 мкл, 240 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,0 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,02), 0,008 (0,93), 1,674 (0,45), 1,697 (0,88), 1,708 (0,99), 1,719 (0,77), 1,755 (0,43), 1,773 (1,40), 1,790 (2,47), 1,807 (1,91), 1,824 (0,55), 1,892 (0,61), 1,909 (1,78), 1,925 (2,25), 1,942 (1,58), 1,960 (0,51), 1,967 (0,47), 1,978 (0,78), 1,990 (0,76), 2,005 (0,53), 2,020 (0,62), 2,030 (0,44), 2,036 (0,41), 2,046 (0,43), 2,073 (0,94), 2,519 (1,40), 2,561 (0,63), 2,576 (0,59), 2,588 (1,12), 2,600 (0,62), 2,630 (0,44), 2,865 (0,45), 3,240 (0,73), 3,253 (0,72), 3,269 (1,28), 3,287 (0,68), 3,322 (1,06), 3,341 (1,35), 3,352 (0,53), 3,358 (0,70), 3,370 (0,77), 3,449 (0,83), 3,457 (0,61), 3,467 (0,49), 3,474 (1,05), 3,491 (0,46), 3,592 (0,48), 3,608 (1,00), 3,616 (0,50), 3,625 (0,57), 3,633 (0,77), 3,871 (16,00), 4,726 (0,91), 4,735 (1,03), 4,741 (1,21), 4,750 (0,90), 4,807 (4,91), 7,227 (1,60), 7,248 (1,89), 7,477 (1,19), 7,498 (1,06), 7,519 (2,24).

Приклад 64

(5RS)-2-[(1-метил-1H-індазол-5-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(1-метил-1H-індазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (65,0 мг, 199 мкмоль) закладали у ТГФ (2,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (98,2 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (140 мкл, 990 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (20 мкл,

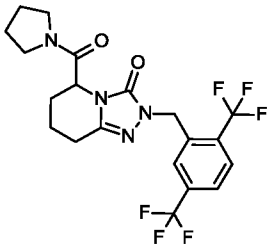
240 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 26,0 мг (34 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,76), 0,008 (1,67), 1,681 (0,57), 1,691 (0,92), 1,704 (1,22), 1,717 (0,94), 1,775 (1,31), 1,792 (2,33), 1,809 (1,80), 1,826 (0,53), 1,894 (0,59), 1,911 (1,69), 1,928 (2,24), 1,945 (1,49), 1,962 (0,71), 1,972 (0,74), 1,984 (0,67), 1,993 (0,54), 2,007 (0,47), 2,018 (0,55), 2,028 (0,45), 2,043 (0,42), 2,072 (0,79), 2,523 (1,39), 2,567 (0,67), 2,579 (1,17), 2,591 (0,61), 2,621 (0,45), 2,865 (0,91), 3,244 (0,73), 3,257 (0,73), 3,273 (1,25), 3,291 (0,83), 3,331 (0,80), 3,349 (1,31), 3,361 (0,51), 3,367 (0,68), 3,379 (0,74), 3,456 (0,79), 3,463 (0,57), 3,473 (0,48), 3,480 (1,00), 3,497 (0,44), 3,597 (0,45), 3,614 (0,97), 3,622 (0,48), 3,631 (0,54), 3,639 (0,75), 4,021 (16,00), 4,723 (0,86), 4,732 (0,98), 4,739 (1,17), 4,747 (0,84), 4,841 (0,57), 4,879 (2,97), 4,894 (2,98), 4,932 (0,56), 7,280 (1,34), 7,284 (1,16), 7,302 (1,36), 7,305 (1,54), 7,581 (1,86), 7,604 (4,27), 8,009 (2,76).

Приклад 65

(5RS)-2-[2,5-біс(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



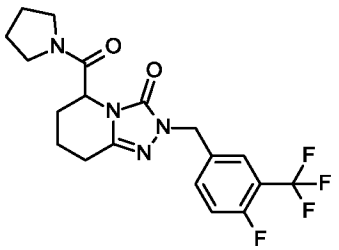
(5RS)-2-[2,5-біс(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (50,0 мг, 122 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (60,4 мг, 159 мкмоль) і триетиламін (51 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (10,4 мг, 147 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 18,2 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,98), -0,008 (11,17), 0,008 (8,68), 0,146 (1,03), 1,697 (1,57), 1,707 (1,63), 1,735 (2,71), 1,756 (2,33), 1,773 (5,59), 1,790 (9,06), 1,807 (6,83), 1,824 (1,95), 1,893 (2,33), 1,909 (6,13), 1,926 (7,38), 1,943 (4,39), 1,960 (1,19), 2,025 (3,74), 2,036 (3,91), 2,078 (1,46), 2,328 (1,79), 2,366 (1,14), 2,524 (6,94), 2,566 (3,04), 2,577 (2,82), 2,592 (2,12), 2,614 (2,06), 2,625 (3,74), 2,638 (2,17), 2,670 (3,15), 2,710 (1,30), 2,865 (3,74), 3,230 (1,25), 3,247 (2,60), 3,260 (2,71), 3,276 (4,99), 3,338 (5,32), 3,356 (2,71), 3,368 (2,82), 3,385 (1,25), 3,441 (1,46), 3,458 (2,98), 3,466 (2,17), 3,483 (3,74), 3,501 (1,68), 3,594 (1,74), 3,611 (3,42), 3,627 (2,01), 3,635 (2,77), 3,652 (1,08), 3,700 (1,19), 3,730 (1,41), 4,749 (0,49), 4,785 (3,15), 4,794 (3,53), 4,800 (4,34), 4,808 (3,04), 5,077 (16,00), 7,654 (7,27), 7,917 (2,98), 7,938 (4,56), 8,013 (6,40), 8,034 (4,23).

Приклад 66

(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



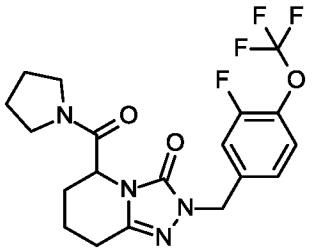
(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (50,0 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (68,8 мг, 181 мкмоль) і триетиламін (58 мкл, 420 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (11,9 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (68,8 мг, 181 мкмоль), піролідин (11,9 мг, 167 мкмоль) і триетиламін (58 мкл, 420 мкмоль) і 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,6 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,40), -0,008 (3,74), 0,008 (3,05), 0,146 (0,40), 1,662 (0,79), 1,673 (1,11), 1,686 (1,26), 1,707 (1,77), 1,716 (2,14), 1,726 (1,68), 1,740 (1,04), 1,754 (1,26), 1,773 (3,89), 1,790 (6,75), 1,807 (5,19), 1,824 (1,46), 1,892 (1,79), 1,909 (4,77), 1,925 (5,75), 1,942 (3,51), 1,958 (1,44), 1,982 (1,14), 1,992 (2,02), 2,004 (2,51), 2,014 (1,72), 2,030 (1,46), 2,041 (1,16), 2,048 (1,16), 2,056 (1,11), 2,065 (0,58), 2,323 (0,49), 2,327 (0,67), 2,332 (0,47), 2,366 (0,58), 2,523 (2,42), 2,558 (2,05), 2,572 (1,65), 2,588 (1,58), 2,600 (2,88), 2,613 (1,65), 2,630 (0,75), 2,642 (1,14), 2,654 (0,60), 2,665 (0,58), 2,669 (0,72), 2,674 (0,53), 2,710 (0,63), 2,865 (3,96), 3,225 (0,96), 3,242 (2,02), 3,255 (1,96), 3,272 (3,58), 3,289 (2,11), 3,340 (3,82), 3,351 (1,54), 3,357 (1,98), 3,369 (2,14), 3,387 (0,93), 3,435 (1,04), 3,452 (2,28), 3,460 (1,63), 3,470 (1,35), 3,477 (2,86), 3,494 (1,25), 3,591 (1,32), 3,607 (2,65), 3,615 (1,33), 3,624 (1,53), 3,632 (2,07), 3,649 (0,95), 4,741 (2,49), 4,750 (2,68), 4,756 (3,18), 4,765 (2,39), 4,904 (16,00), 7,478 (1,72), 7,500 (3,12), 7,526 (3,04), 7,561 (1,60), 7,566 (1,77), 7,573 (1,82), 7,579 (2,07), 7,587 (1,23), 7,595 (0,98), 7,600 (1,00), 7,669 (2,53), 7,674 (2,37), 7,687 (2,60).

Приклад 67

(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, 213 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (105 мг, 277 мкмоль) і триетиламін (89 мкл, 640 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (21 мкл, 260 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,0 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

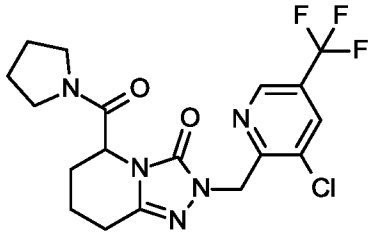
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,37), 0,008 (1,36), 1,662 (0,74), 1,669 (0,77), 1,681 (1,08), 1,695 (1,22), 1,704 (1,35), 1,717 (1,75), 1,728 (2,05), 1,737 (1,56), 1,757 (1,39), 1,774 (4,00), 1,791 (6,45), 1,809 (4,96), 1,818 (1,10), 1,826 (1,95), 1,836 (1,76), 1,844 (0,70), 1,854 (0,69), 1,893 (1,41), 1,910 (4,09), 1,926 (5,10), 1,943 (3,12), 1,960 (1,11), 1,979 (0,73), 1,993 (1,14), 2,003 (2,00), 2,015 (2,49), 2,024 (1,73), 2,040 (1,41), 2,051 (1,14), 2,059 (1,12), 2,066 (1,07), 2,074 (0,68), 2,559 (1,84), 2,570 (1,70), 2,584 (1,52), 2,599 (1,51), 2,611 (2,77), 2,623 (1,59), 2,641 (0,71), 2,653 (1,09), 2,665 (0,70), 3,095 (0,74), 3,232 (0,86), 3,248 (1,81), 3,261 (1,80), 3,278 (3,18), 3,295 (1,57), 3,329 (1,65), 3,346 (3,24), 3,358 (1,22), 3,364 (1,70), 3,376 (1,90), 3,394 (0,86), 3,441 (0,95), 3,459 (2,08), 3,466 (1,55), 3,476 (1,27), 3,484 (2,68), 3,501 (1,19), 3,593 (1,23), 3,610 (2,48), 3,618 (1,30), 3,626 (1,47), 3,634 (1,92), 3,651 (0,90), 4,747 (2,31), 4,756 (2,57), 4,761 (3,04), 4,771 (2,27), 4,879

(16,00), 7,160 (2,64), 7,182 (2,97), 7,303 (2,85), 7,308 (2,71), 7,331 (2,93), 7,336 (2,75), 7,537 (1,68), 7,557 (3,12), 7,577 (1,50).

Приклад 68

(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



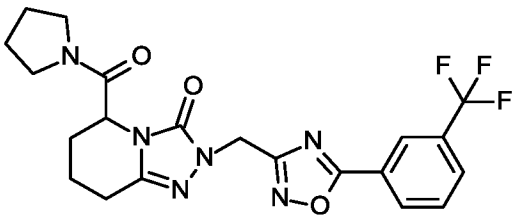
(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, 212 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (105 мг, 276 мкмоль) і триетиламін (89 мкл, 640 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (21 мкл, 250 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,0 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,57), -0,008 (5,51), 0,008 (4,76), 0,146 (0,58), 1,530 (0,64), 1,678 (1,30), 1,691 (2,52), 1,701 (6,30), 1,714 (8,12), 1,732 (5,69), 1,745 (2,84), 1,753 (2,43), 1,771 (8,48), 1,789 (14,82), 1,806 (11,36), 1,822 (3,36), 1,891 (3,49), 1,908 (10,40), 1,924 (12,93), 1,941 (8,24), 1,959 (3,75), 1,973 (2,58), 1,984 (4,67), 1,995 (4,19), 2,006 (3,22), 2,022 (3,48), 2,036 (2,54), 2,043 (3,25), 2,058 (2,91), 2,078 (1,33), 2,094 (0,70), 2,328 (0,87), 2,366 (0,78), 2,474 (1,94), 2,523 (3,34), 2,567 (3,64), 2,579 (7,40), 2,592 (3,66), 2,609 (1,60), 2,621 (2,75), 2,634 (1,12), 2,670 (0,91), 2,690 (0,54), 2,710 (0,57), 3,229 (1,99), 3,247 (4,27), 3,259 (4,25), 3,276 (7,72), 3,293 (4,00), 3,320 (5,40), 3,338 (7,91), 3,350 (2,84), 3,355 (4,06), 3,367 (4,42), 3,385 (1,97), 3,443 (2,22), 3,460 (4,90), 3,468 (3,60), 3,477 (2,93), 3,485 (6,22), 3,502 (2,73), 3,596 (2,81), 3,612 (5,82), 3,620 (2,96), 3,629 (3,40), 3,637 (4,55), 3,654 (2,03), 4,736 (5,46), 4,745 (6,31), 4,751 (7,34), 4,761 (5,43), 5,063 (4,87), 5,104 (16,00), 5,135 (15,54), 5,175 (4,67), 8,486 (11,75), 8,490 (11,76), 8,903 (11,49), 8,906 (11,69).

Приклад 69

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-({5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-3-оксо-2-({5-[3-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (70,0 мг, 88 % чистота, 151 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (74,7 мг, 197 мкмоль) і триетиламін (63 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (12,9 мг, 181 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ

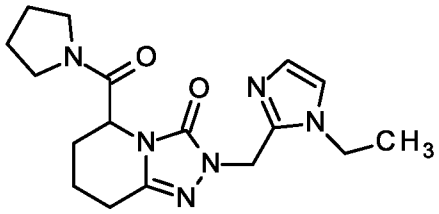
(колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,6 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,57), -0,008 (14,76), 0,008 (12,96), 0,146 (1,57), 1,726 (4,98), 1,738 (4,23), 1,760 (1,87), 1,777 (6,00), 1,795 (10,23), 1,812 (7,87), 1,829 (2,32), 1,899 (2,40), 1,915 (7,31), 1,932 (9,52), 1,949 (6,41), 1,964 (2,55), 1,976 (1,84), 1,988 (3,04), 1,999 (2,66), 2,031 (1,99), 2,043 (2,06), 2,053 (2,02), 2,068 (1,95), 2,323 (1,39), 2,327 (1,91), 2,366 (1,12), 2,523 (7,08), 2,566 (3,60), 2,588 (2,66), 2,598 (2,59), 2,610 (5,17), 2,623 (2,62), 2,640 (1,16), 2,652 (1,84), 2,665 (2,21), 2,670 (2,21), 2,674 (1,54), 2,710 (1,16), 3,235 (1,39), 3,252 (3,04), 3,264 (2,96), 3,281 (5,43), 3,329 (2,85), 3,347 (5,47), 3,365 (2,96), 3,377 (3,19), 3,394 (1,46), 3,448 (1,57), 3,466 (3,56), 3,473 (2,51), 3,483 (2,25), 3,490 (4,42), 3,508 (1,95), 3,605 (2,02), 3,622 (4,23), 3,630 (2,10), 3,638 (2,40), 3,647 (3,26), 3,663 (1,42), 4,647 (0,86), 4,662 (0,90), 4,750 (3,78), 4,759 (4,50), 4,765 (5,13), 4,774 (3,78), 5,019 (4,95), 5,060 (16,00), 5,088 (16,00), 5,128 (5,06), 7,876 (3,37), 7,896 (7,46), 7,915 (4,31), 8,100 (5,43), 8,120 (4,53), 8,333 (8,39), 8,394 (5,43), 8,413 (5,17).

Приклад 70

(5RS)-2-[(1-етил-1H-імідазол-2-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



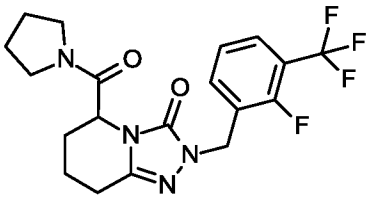
(5RS)-2-[(1-етил-1H-імідазол-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, чистота 60 %, 165 мкмоль) закладали у ДМФ (2,0 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (81,4 мг, 214 мкмоль) і триетиламін (92 мкл, 660 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали піролідин (17 мкл, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (63,8 мг, 165 мкмоль) і піролідин (14 мкл, 165 мкмоль) і перемішували протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 6,00 мг (11 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 9): R_t = 3,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,41), 0,008 (2,88), 1,300 (7,13), 1,319 (16,00), 1,337 (7,18), 1,655 (0,66), 1,666 (0,90), 1,679 (0,96), 1,691 (0,97), 1,705 (1,24), 1,717 (1,47), 1,729 (1,20), 1,757 (1,00), 1,774 (2,92), 1,791 (4,94), 1,808 (3,77), 1,825 (1,17), 1,894 (1,99), 1,910 (3,30), 1,927 (3,65), 1,943 (2,23), 1,961 (1,03), 1,975 (0,56), 1,988 (1,00), 1,999 (2,36), 2,009 (2,34), 2,023 (1,62), 2,034 (0,90), 2,040 (0,83), 2,049 (0,76), 2,072 (0,41), 2,322 (0,52), 2,327 (0,66), 2,332 (0,51), 2,366 (0,54), 2,518 (3,41), 2,523 (2,61), 2,561 (1,55), 2,576 (1,19), 2,592 (1,19), 2,605 (2,17), 2,617 (1,20), 2,634 (0,58), 2,646 (0,89), 2,660 (0,62), 2,665 (0,63), 2,669 (0,75), 2,674 (0,55), 2,689 (0,58), 2,710 (0,54), 2,865 (13,73), 3,219 (0,78), 3,236 (1,55), 3,249 (1,78), 3,266 (3,05), 3,283 (1,95), 3,298 (2,44), 3,315 (4,95), 3,334 (6,17), 3,345 (6,63), 3,445 (0,99), 3,462 (1,79), 3,469 (1,41), 3,479 (1,11), 3,487 (2,22), 3,504 (1,00), 3,581 (1,00), 3,597 (1,93), 3,606 (1,03), 3,614 (1,16), 3,622 (1,45), 3,639 (0,68), 4,145 (1,55), 4,162 (4,11), 4,180 (3,94), 4,183 (3,94), 4,200 (1,38), 4,728 (1,76), 4,738 (2,03), 4,743 (2,55), 4,753 (1,68), 5,163 (1,06), 5,204 (6,89), 5,216 (6,69), 5,257 (1,06), 6,939 (0,66), 7,066 (0,68), 7,194 (0,65), 7,642 (3,94), 7,646 (3,98), 7,776 (4,66), 7,780 (4,28).

Приклад 71

(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



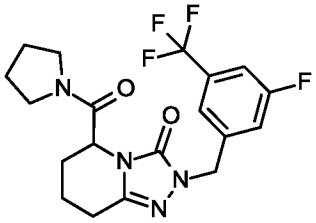
(5RS)-2-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (110 мг, 289 мкмоль) і триетиламін (93 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (22 мкл, 270 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,0 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,92), 0,008 (8,29), 0,146 (1,03), 1,693 (3,76), 1,704 (5,42), 1,717 (6,38), 1,755 (3,06), 1,773 (9,29), 1,790 (16,00), 1,807 (12,53), 1,824 (3,65), 1,892 (3,91), 1,909 (11,28), 1,926 (14,08), 1,942 (9,14), 1,960 (3,91), 1,988 (5,09), 2,030 (3,91), 2,073 (3,21), 2,328 (2,40), 2,367 (1,18), 2,559 (5,86), 2,573 (4,20), 2,588 (4,06), 2,600 (7,48), 2,613 (4,20), 2,642 (2,91), 2,669 (2,54), 2,690 (1,25), 2,710 (1,40), 3,227 (2,43), 3,243 (4,53), 3,256 (4,57), 3,273 (8,00), 3,290 (4,39), 3,325 (5,31), 3,343 (8,41), 3,361 (4,50), 3,372 (4,94), 3,391 (2,03), 3,436 (2,43), 3,454 (5,05), 3,461 (4,02), 3,479 (6,86), 3,496 (3,02), 3,590 (3,13), 3,607 (6,30), 3,623 (3,76), 3,632 (4,90), 3,649 (2,18), 4,737 (5,82), 4,747 (6,67), 4,752 (8,04), 4,761 (5,68), 4,895 (3,50), 4,935 (15,48), 4,956 (15,48), 4,995 (3,65), 6,509 (1,29), 7,386 (4,68), 7,406 (10,43), 7,425 (6,23), 7,555 (4,72), 7,573 (7,63), 7,590 (3,65), 7,720 (4,13), 7,736 (7,82), 7,756 (3,91).

Приклад 72

(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (80,0 мг, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (110 мг, 289 мкмоль) і триетиламін (93 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (22 мкл, 270 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

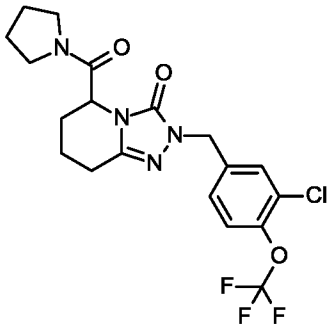
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,15), 0,008 (2,63), 1,690 (1,16), 1,701 (1,12), 1,728 (1,86), 1,740 (1,51), 1,755 (1,38), 1,774 (4,07), 1,791 (6,54), 1,809 (5,03), 1,825 (1,42), 1,893 (1,52), 1,910 (4,33), 1,927 (5,32), 1,943 (3,23), 1,961 (1,03), 1,972 (0,74), 2,019 (2,53), 2,028 (1,84), 2,043 (1,33), 2,054 (1,16), 2,062 (1,14), 2,073 (1,44), 2,327 (0,72), 2,563 (2,11), 2,574 (1,91), 2,589 (1,64), 2,604 (1,57), 2,616 (2,72), 2,628 (1,55), 2,646 (0,75), 2,657 (1,15), 2,670 (1,25), 2,710 (0,45), 2,865 (0,60), 3,231 (0,84), 3,247 (1,83), 3,260 (1,90), 3,277 (3,31), 3,294 (1,92), 3,326 (1,93), 3,344 (3,35), 3,361 (1,78), 3,373 (1,90), 3,391 (0,87), 3,439 (0,94), 3,457 (2,17), 3,464 (1,54), 3,482 (2,73),

3,499 (1,19), 3,595 (1,24), 3,611 (2,50), 3,620 (1,31), 3,628 (1,51), 3,636 (1,92), 3,653 (0,88), 4,761 (2,42), 4,770 (2,59), 4,776 (3,10), 4,785 (2,31), 4,959 (16,00), 7,329 (2,37), 7,352 (2,34), 7,502 (5,85), 7,601 (2,38), 7,623 (2,42).

Приклад 73

(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



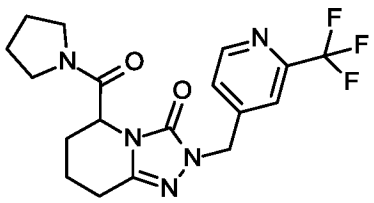
(5RS)-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (75,0 мг, чистота 95 %, 182 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (89,9 мг, 236 мкмоль) і триетиламін (130 мкл, 910 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (18 мкл, 220 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 41,0 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,96), 0,008 (5,94), 0,146 (0,78), 1,724 (1,73), 1,756 (1,17), 1,774 (3,10), 1,791 (5,36), 1,808 (4,08), 1,824 (1,15), 1,893 (1,26), 1,909 (3,66), 1,926 (4,36), 1,943 (2,67), 1,960 (1,19), 1,988 (1,32), 1,997 (1,60), 2,010 (1,65), 2,038 (1,17), 2,048 (0,93), 2,063 (1,06), 2,073 (16,00), 2,281 (1,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,71), 2,523 (3,73), 2,558 (1,89), 2,569 (1,54), 2,583 (1,30), 2,597 (1,24), 2,609 (2,28), 2,622 (1,28), 2,639 (0,58), 2,651 (0,93), 2,665 (1,28), 2,669 (1,34), 2,710 (0,59), 2,865 (0,45), 3,229 (0,69), 3,246 (1,58), 3,258 (1,52), 3,275 (2,71), 3,293 (1,56), 3,329 (1,50), 3,347 (2,73), 3,365 (1,47), 3,377 (1,61), 3,394 (0,74), 3,438 (0,78), 3,456 (1,76), 3,464 (1,28), 3,473 (1,06), 3,481 (2,25), 3,498 (0,95), 3,592 (1,02), 3,608 (2,08), 3,617 (1,06), 3,625 (1,23), 3,633 (1,58), 3,650 (0,72), 3,726 (1,63), 4,541 (0,69), 4,745 (1,93), 4,754 (2,10), 4,760 (2,52), 4,769 (1,84), 4,873 (14,14), 7,156 (0,65), 7,306 (2,49), 7,311 (2,54), 7,327 (2,99), 7,332 (3,06), 7,533 (5,10), 7,539 (4,92), 7,547 (2,99), 7,551 (2,88), 7,569 (2,47), 7,572 (2,41).

Приклад 74

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (70,0 мг, 205 мкмоль) закладали у ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (97,1 мг, 255 мкмоль) і триетиламін (82 мкл, 590 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (20 мкл, 240 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію,

фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 66,0 мг (85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

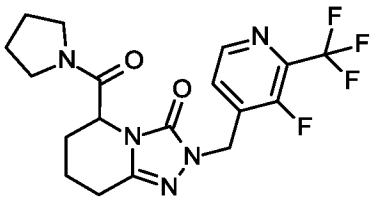
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,82), 0,008 (1,91), 1,663 (0,97), 1,683 (1,29), 1,696 (1,47), 1,706 (1,28), 1,732 (1,80), 1,741 (2,17), 1,756 (2,12), 1,775 (5,55), 1,792 (8,58), 1,809 (6,36), 1,826 (1,82), 1,894 (1,68), 1,910 (4,88), 1,927 (6,01), 1,943 (3,66), 1,960 (1,07), 1,989 (0,74), 2,000 (0,78), 2,015 (1,44), 2,029 (3,22), 2,038 (3,51), 2,045 (2,41), 2,054 (1,95), 2,066 (1,46), 2,072 (1,43), 2,081 (1,30), 2,108 (0,49), 2,327 (0,55), 2,523 (1,95), 2,558 (2,98), 2,572 (2,50), 2,584 (2,37), 2,598 (1,98), 2,614 (1,90), 2,625 (3,38), 2,637 (2,01), 2,656 (0,92), 2,666 (1,65), 2,679 (0,87), 3,237 (1,07), 3,254 (2,30), 3,266 (2,34), 3,283 (4,24), 3,330 (2,25), 3,347 (4,22), 3,359 (1,53), 3,365 (2,21), 3,377 (2,39), 3,394 (1,07), 3,445 (1,23), 3,462 (2,68), 3,469 (2,01), 3,479 (1,58), 3,487 (3,47), 3,504 (1,50), 3,594 (1,62), 3,611 (3,15), 3,619 (1,64), 3,627 (1,83), 3,636 (2,39), 3,652 (1,14), 4,774 (2,95), 4,783 (3,30), 4,789 (4,07), 4,798 (2,91), 4,980 (0,51), 5,024 (16,00), 5,068 (0,51), 7,473 (4,22), 7,485 (4,38), 7,760 (8,48), 8,726 (6,15), 8,739 (6,08).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 75

(5RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-[[3-фторо-2-(трифторометил)-4-pyridyl]метил]-3-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (80,0 мг, 214 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (106 мг, 278 мкмоль) і триетиламін (89 мкл, 640 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (21 мкл, 260 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 67,0 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,52), 0,008 (3,36), 0,146 (0,57), 1,697 (2,60), 1,708 (2,42), 1,737 (3,98), 1,758 (3,80), 1,774 (8,57), 1,792 (13,17), 1,809 (9,76), 1,825 (2,72), 1,894 (3,04), 1,909 (7,95), 1,926 (9,58), 1,942 (5,78), 1,959 (1,76), 2,025 (5,07), 2,047 (3,06), 2,060 (2,40), 2,067 (2,35), 2,075 (2,15), 2,328 (1,01), 2,366 (0,69), 2,569 (4,00), 2,580 (3,80), 2,594 (3,25), 2,609 (3,31), 2,621 (5,56), 2,633 (3,16), 2,651 (1,53), 2,664 (2,51), 2,710 (0,69), 3,235 (1,85), 3,252 (3,80), 3,264 (4,16), 3,281 (7,27), 3,329 (3,57), 3,347 (6,42), 3,364 (3,45), 3,376 (3,57), 3,394 (1,65), 3,443 (2,03), 3,460 (4,21), 3,468 (3,22), 3,486 (5,21), 3,503 (2,33), 3,592 (2,63), 3,609 (4,96), 3,626 (3,00), 3,634 (3,73), 3,650 (1,62), 4,763 (4,87), 4,772 (5,33), 4,777 (6,22), 4,787 (4,32), 5,015 (1,69), 5,057 (16,00), 5,065 (15,41), 5,107 (1,48), 7,546 (4,85), 7,559 (8,68), 7,571 (4,71), 8,561 (10,29), 8,573 (9,81).

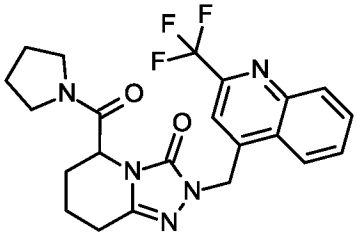
Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 76

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5,6,7,8-

тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (94,0 мг, 240 мкмоль) розчиняли у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі закладали в реактор. Після цього додавали 1-[біс-(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (118 мг, 311 мкмоль) і триетиламін (100 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (24 мкл, 290 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 57,0 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

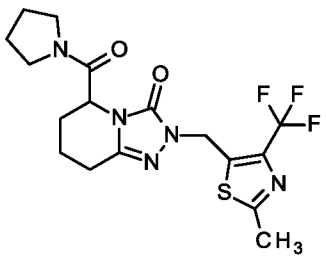
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,70), 0,008 (2,54), 1,147 (0,45), 1,165 (0,90), 1,183 (0,45), 1,653 (1,17), 1,666 (1,66), 1,678 (1,86), 1,691 (1,77), 1,704 (2,52), 1,717 (3,00), 1,728 (2,29), 1,740 (1,51), 1,751 (1,17), 1,763 (1,72), 1,781 (5,12), 1,799 (9,24), 1,816 (7,40), 1,832 (2,22), 1,899 (2,19), 1,915 (6,75), 1,932 (8,65), 1,949 (5,19), 1,966 (1,61), 1,983 (1,00), 1,998 (1,85), 2,010 (4,50), 2,019 (4,62), 2,034 (2,65), 2,046 (1,72), 2,052 (1,66), 2,061 (1,55), 2,071 (0,74), 2,087 (0,51), 2,096 (0,42), 2,328 (0,56), 2,333 (0,49), 2,342 (1,75), 2,519 (3,00), 2,525 (4,32), 2,567 (2,15), 2,594 (2,16), 2,605 (3,87), 2,617 (2,31), 2,636 (1,19), 2,647 (1,75), 2,660 (1,01), 2,670 (0,71), 3,238 (1,31), 3,255 (2,81), 3,268 (2,72), 3,285 (4,87), 3,340 (2,36), 3,357 (4,92), 3,369 (1,89), 3,375 (2,60), 3,387 (2,96), 3,405 (1,31), 3,440 (1,47), 3,457 (3,21), 3,464 (2,37), 3,474 (1,97), 3,482 (4,04), 3,499 (1,75), 3,606 (1,82), 3,622 (3,91), 3,630 (2,00), 3,639 (2,22), 3,647 (3,07), 3,664 (1,36), 3,803 (0,57), 3,818 (0,56), 4,792 (3,51), 4,801 (3,91), 4,806 (4,95), 4,815 (3,45), 5,408 (3,17), 5,449 (10,04), 5,480 (10,14), 5,521 (3,20), 5,558 (0,51), 6,510 (2,74), 7,293 (0,56), 7,386 (0,63), 7,406 (0,59), 7,750 (16,00), 7,823 (2,56), 7,826 (2,72), 7,844 (5,54), 7,862 (3,75), 7,864 (3,71), 7,943 (3,44), 7,946 (3,64), 7,964 (5,87), 7,967 (4,51), 7,982 (3,21), 7,985 (3,11), 8,214 (6,39), 8,234 (5,46), 8,370 (6,19), 8,390 (5,70).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 77

(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбо-ніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-{[2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (68,0 мг, 188 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (92,8 мг, 244 мкмоль) і триетиламін (78 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (19 мкл, 230 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при

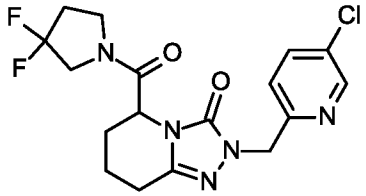
кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,0 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,56), 0,008 (2,06), 1,163 (2,87), 1,181 (6,08), 1,199 (2,98), 1,703 (0,97), 1,714 (1,06), 1,754 (0,51), 1,770 (1,54), 1,787 (2,65), 1,804 (2,06), 1,821 (0,60), 1,889 (0,63), 1,906 (1,90), 1,923 (2,45), 1,939 (1,73), 1,974 (0,84), 1,986 (0,78), 2,003 (0,52), 2,019 (0,67), 2,028 (0,50), 2,327 (0,46), 2,523 (1,51), 2,558 (0,99), 2,568 (0,83), 2,582 (0,68), 2,602 (0,66), 2,613 (1,27), 2,626 (0,75), 2,646 (16,00), 2,669 (0,74), 2,890 (0,45), 3,076 (1,10), 3,089 (1,24), 3,094 (1,13), 3,106 (1,07), 3,236 (0,78), 3,248 (0,79), 3,265 (1,40), 3,282 (0,69), 3,313 (0,78), 3,330 (1,69), 3,428 (0,64), 3,445 (0,98), 3,453 (0,73), 3,470 (1,21), 3,487 (0,56), 3,578 (0,51), 3,595 (1,09), 3,612 (0,63), 3,620 (0,80), 4,713 (0,95), 4,723 (1,09), 4,728 (1,30), 4,738 (0,95), 5,127 (2,30), 5,142 (2,33).

Приклад 78

(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



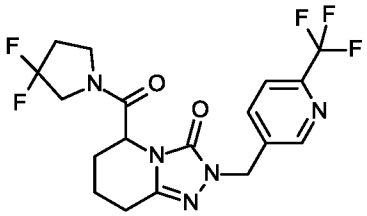
(5RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (50,0 мг, 162 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (80,1 мг, 211 мкмоль) і триетиламін (68 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (27,9 мг, 194 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,2 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,72), 0,008 (2,55), 1,687 (1,41), 1,699 (1,48), 1,726 (1,92), 2,023 (1,76), 2,050 (1,24), 2,064 (1,31), 2,073 (2,50), 2,085 (1,00), 2,101 (0,87), 2,328 (0,75), 2,365 (0,71), 2,381 (1,04), 2,410 (1,31), 2,431 (1,22), 2,569 (4,02), 2,578 (3,03), 2,592 (3,63), 2,607 (3,88), 2,620 (1,88), 2,650 (1,12), 2,665 (1,04), 2,709 (0,48), 3,538 (1,74), 3,557 (2,71), 3,570 (1,44), 3,577 (1,41), 3,638 (0,51), 3,672 (1,50), 3,706 (1,75), 3,740 (1,36), 3,774 (2,31), 3,790 (1,31), 3,798 (1,21), 3,808 (2,23), 3,816 (1,89), 3,835 (0,93), 3,894 (0,74), 3,912 (1,70), 3,931 (0,99), 3,938 (1,22), 3,957 (0,58), 3,972 (0,49), 4,001 (1,06), 4,014 (0,56), 4,030 (0,71), 4,043 (0,99), 4,071 (0,60), 4,147 (0,64), 4,179 (1,00), 4,203 (1,01), 4,235 (0,43), 4,761 (1,40), 4,776 (1,83), 4,785 (1,34), 4,836 (1,45), 4,846 (1,72), 4,851 (1,89), 4,861 (1,45), 4,870 (0,73), 4,914 (16,00), 4,955 (0,69), 7,199 (6,18), 7,220 (6,60), 7,913 (4,28), 7,920 (4,38), 7,934 (4,15), 7,941 (4,23), 8,571 (5,89), 8,577 (5,93).

Приклад 79

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



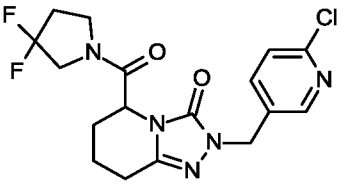
(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (75,8 мг, 199 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (26,4 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,7 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,24), 0,008 (3,00), 1,664 (1,10), 1,735 (1,37), 1,908 (1,15), 1,994 (1,34), 2,008 (1,72), 2,018 (1,67), 2,033 (1,58), 2,044 (1,35), 2,052 (1,21), 2,060 (1,13), 2,073 (1,48), 2,080 (0,80), 2,088 (0,84), 2,096 (0,75), 2,328 (0,80), 2,366 (0,81), 2,382 (0,98), 2,411 (1,16), 2,431 (1,11), 2,456 (0,84), 2,569 (3,33), 2,580 (2,48), 2,594 (2,56), 2,610 (2,91), 2,623 (1,48), 2,640 (0,60), 2,653 (0,91), 2,669 (1,06), 2,710 (0,48), 3,534 (1,23), 3,541 (1,45), 3,552 (2,00), 3,561 (2,15), 3,571 (1,27), 3,580 (1,08), 3,670 (1,29), 3,704 (1,47), 3,738 (0,63), 3,749 (0,72), 3,769 (0,56), 3,782 (1,84), 3,794 (0,96), 3,813 (2,64), 3,831 (0,71), 3,891 (0,68), 3,910 (1,45), 3,929 (0,81), 3,936 (1,06), 3,955 (0,49), 3,966 (0,43), 3,995 (0,88), 4,010 (0,45), 4,023 (0,60), 4,038 (0,82), 4,066 (0,49), 4,149 (0,51), 4,182 (0,79), 4,206 (0,79), 4,767 (1,21), 4,776 (1,43), 4,782 (1,63), 4,791 (1,15), 4,838 (1,28), 4,847 (1,44), 4,853 (1,63), 4,862 (1,17), 5,011 (14,35), 7,909 (15,74), 7,913 (16,00), 8,641 (5,64).

Приклад 80

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (350 мг, чистота 15 %, 170 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (84,1 мг, 221 мкмоль) і триетиламін (71 мкл, 510 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (29,3 мг, 204 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,4 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

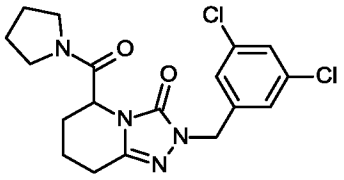
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,661 (1,07), 1,726 (1,27), 1,996 (1,45), 2,007 (1,54), 2,043 (1,10), 2,060 (0,88), 2,071 (0,82), 2,327 (0,70), 2,366 (0,54), 2,379 (0,89), 2,408 (1,09), 2,427 (1,04), 2,452 (0,91), 2,560 (2,42), 2,569 (2,97), 2,585 (2,82), 2,602 (2,79), 2,644 (0,79), 2,669 (0,70), 3,537 (1,17), 3,546 (1,77), 3,556 (1,91), 3,565 (1,12), 3,575 (0,94), 3,665 (1,17), 3,700 (1,30), 3,743

(0,64), 3,776 (1,61), 3,807 (2,37), 3,825 (0,62), 3,887 (0,58), 3,906 (1,29), 3,931 (0,92), 3,962 (0,43), 3,991 (0,80), 4,018 (0,57), 4,032 (0,75), 4,063 (0,47), 4,143 (0,51), 4,175 (0,74), 4,200 (0,74), 4,749 (1,05), 4,764 (1,43), 4,773 (1,05), 4,821 (1,16), 4,836 (1,48), 4,846 (1,20), 4,884 (16,00), 7,505 (4,89), 7,525 (6,06), 7,686 (3,27), 7,692 (3,34), 7,707 (2,69), 7,713 (2,73), 8,296 (5,00), 8,301 (4,81).

Приклад 81

(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



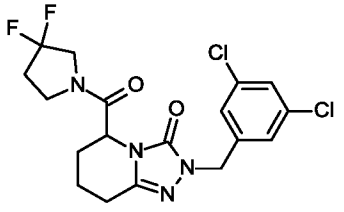
Гідрохлорид (5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (70,0 мг, чистота 79 %, 145 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (71,7 мг, 189 мкмоль) і триетиламін (100 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (12,4 мг, 174 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 21,4 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,96), -0,008 (8,42), 0,008 (7,50), 0,146 (1,00), 1,406 (0,70), 1,725 (1,96), 1,756 (1,37), 1,773 (3,77), 1,791 (6,24), 1,808 (4,80), 1,824 (1,40), 1,893 (1,44), 1,909 (4,25), 1,926 (5,36), 1,943 (3,21), 1,960 (1,44), 1,997 (1,81), 2,015 (1,55), 2,040 (1,29), 2,051 (1,07), 2,058 (1,18), 2,066 (1,07), 2,327 (1,88), 2,366 (1,40), 2,518 (8,61), 2,523 (7,02), 2,565 (2,44), 2,574 (2,00), 2,590 (1,66), 2,603 (1,55), 2,615 (2,77), 2,627 (1,66), 2,644 (0,78), 2,669 (2,48), 2,709 (1,44), 3,228 (0,89), 3,245 (1,88), 3,257 (1,85), 3,274 (3,33), 3,292 (2,25), 3,330 (2,11), 3,348 (3,29), 3,365 (1,74), 3,378 (1,88), 3,395 (0,89), 3,437 (1,00), 3,454 (2,11), 3,461 (1,55), 3,479 (2,66), 3,496 (1,15), 3,593 (1,26), 3,609 (2,40), 3,626 (1,44), 3,634 (1,92), 3,651 (0,81), 4,753 (2,25), 4,762 (2,48), 4,768 (2,77), 4,777 (2,29), 4,851 (16,00), 7,273 (11,16), 7,278 (11,31), 7,533 (2,40), 7,538 (4,25), 7,543 (2,14).

Приклад 82

(5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



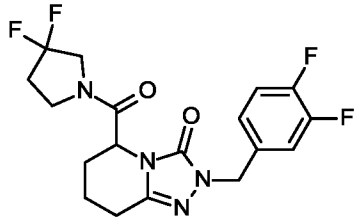
Гідрохлорид (5RS)-2-(3,5-дихлорбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (70,0 мг, чистота 79 %, 145 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (71,7 мг, 189 мкмоль) і триетиламін (100 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (25,0 мг, 174 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 26,4 мг (чистота 94 %, 40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,09), 0,008 (2,90), 1,670 (0,97), 1,734 (1,17), 1,992 (1,13), 2,004 (1,20), 2,013 (1,32), 2,048 (0,92), 2,056 (1,04), 2,063 (1,01), 2,073 (6,09), 2,084 (0,76), 2,091 (0,75), 2,100 (0,66), 2,327 (0,74), 2,366 (0,72), 2,382 (0,91), 2,412 (1,03), 2,424 (0,98), 2,453 (0,85), 2,523 (3,33), 2,565 (2,41), 2,580 (2,09), 2,590 (2,49), 2,605 (2,35), 2,622 (2,34), 2,633 (1,24), 2,665 (1,27), 2,674 (0,86), 2,709 (0,46), 3,533 (1,03), 3,541 (1,15), 3,551 (1,74), 3,562 (1,93), 3,569 (1,05), 3,581 (0,92), 3,672 (1,10), 3,705 (1,28), 3,742 (0,91), 3,764 (0,52), 3,776 (1,52), 3,790 (0,80), 3,808 (2,32), 3,827 (0,59), 3,894 (0,59), 3,912 (1,26), 3,931 (0,71), 3,939 (0,91), 3,958 (0,60), 3,989 (0,78), 4,017 (0,52), 4,032 (0,71), 4,060 (0,42), 4,149 (0,46), 4,183 (0,68), 4,206 (0,70), 4,775 (1,07), 4,784 (1,23), 4,790 (1,41), 4,799 (1,05), 4,858 (16,00), 7,271 (10,23), 7,276 (10,34), 7,536 (2,16), 7,541 (3,82), 7,546 (2,01).

Приклад 83

(5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



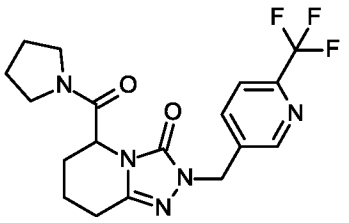
Гідрохлорид (5RS)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (100 мг, 289 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (143 мг, 376 мкмоль) і триетиламін (200 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (49,8 мг, 347 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 17,0 мг (15 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,78), 0,008 (4,12), 0,147 (0,54), 1,734 (1,51), 2,012 (1,51), 2,327 (1,54), 2,566 (2,86), 2,591 (2,58), 2,608 (2,98), 2,669 (1,40), 2,709 (0,76), 3,559 (2,11), 3,670 (1,33), 3,704 (1,54), 3,741 (0,97), 3,775 (1,59), 3,809 (2,49), 3,909 (1,33), 3,991 (0,97), 4,178 (0,97), 4,770 (1,68), 4,822 (16,00), 7,083 (1,87), 7,230 (1,68), 7,259 (2,04), 7,278 (1,80), 7,375 (1,75), 7,396 (3,57), 7,402 (2,25), 7,423 (3,55), 7,445 (1,68).

Приклад 84

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (70,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (75,8 мг, 199 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (15 мкл, 180 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом

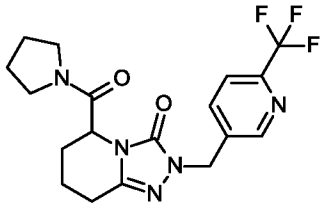
препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,2 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,63), 0,008 (3,14), 0,146 (0,40), 1,673 (1,10), 1,686 (1,21), 1,696 (1,21), 1,710 (1,60), 1,724 (1,93), 1,736 (1,54), 1,748 (1,13), 1,758 (1,55), 1,774 (4,10), 1,791 (6,82), 1,808 (5,25), 1,825 (1,49), 1,893 (1,46), 1,909 (4,19), 1,926 (5,20), 1,942 (3,16), 1,959 (1,12), 2,013 (2,62), 2,036 (1,46), 2,048 (1,20), 2,055 (1,18), 2,063 (1,13), 2,072 (0,66), 2,327 (0,97), 2,366 (0,58), 2,523 (3,85), 2,564 (2,19), 2,579 (1,70), 2,593 (1,65), 2,605 (2,93), 2,617 (1,70), 2,635 (0,78), 2,646 (1,13), 2,660 (0,89), 2,665 (0,89), 2,669 (1,07), 2,709 (0,62), 3,231 (0,96), 3,247 (1,93), 3,260 (1,93), 3,277 (3,53), 3,295 (2,62), 3,328 (2,30), 3,346 (3,58), 3,363 (1,83), 3,375 (2,02), 3,393 (0,92), 3,440 (0,99), 3,457 (2,20), 3,464 (1,62), 3,474 (1,34), 3,482 (2,82), 3,499 (1,26), 3,592 (1,28), 3,609 (2,61), 3,617 (1,34), 3,626 (1,57), 3,633 (2,02), 3,650 (0,94), 4,747 (2,45), 4,756 (2,74), 4,762 (3,26), 4,771 (2,36), 5,005 (13,36), 7,907 (15,77), 7,910 (16,00), 8,641 (5,00).

Приклад 85

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом препара-тивної ВЕРХ на хіральній фазі. [підготовка проби: 75 мг розчиняли в 1 мл суміші етанол/ацетонітрил; об'єм впорскування: 0,2 мл; колонка: Daicel Chiralpakl® AD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60, швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 27 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку і 27 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

енантіомер 2:

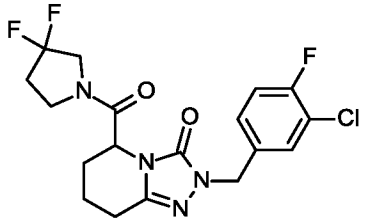
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,61 хв., е.н. = 99,9% [колонка: Daicel Chiralcel® OJ-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 1:1, 0,2 % трифтороцтова кислота, 1 % вода; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм]

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,22 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,61-1,82 (м, 4H). 1,87-1,95 (м, 2H), 1,95-2,10 (м, 2H), 2,56-2,72 (м, 2H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,76 (дд, 1H), 5,00 (с, 2H), 7,91 (д, 2H), 8,64 (с, 1H).

Приклад 86

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



Гідрохлорид (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (100 мг, 276 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (136 мг, 359 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (47,6 мг, 331 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ

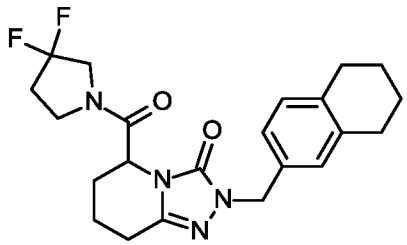
(колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (12 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,46), -0,008 (3,79), 0,008 (3,46), 0,146 (0,44), 1,670 (1,08), 1,680 (1,01), 1,694 (0,93), 1,728 (1,34), 1,980 (1,24), 1,995 (1,30), 2,004 (1,45), 2,028 (1,05), 2,038 (1,04), 2,046 (1,10), 2,054 (1,05), 2,063 (0,94), 2,073 (0,88), 2,082 (0,80), 2,089 (0,70), 2,323 (0,61), 2,327 (0,83), 2,332 (0,58), 2,366 (0,83), 2,381 (0,94), 2,391 (0,67), 2,411 (1,10), 2,425 (1,04), 2,452 (0,87), 2,523 (3,60), 2,566 (2,83), 2,576 (2,48), 2,591 (2,76), 2,608 (2,96), 2,619 (1,40), 2,639 (0,57), 2,650 (0,87), 2,665 (0,91), 2,669 (0,93), 2,710 (0,53), 3,531 (1,18), 3,538 (1,34), 3,549 (1,92), 3,559 (2,12), 3,567 (1,21), 3,578 (1,04), 3,668 (1,24), 3,703 (1,42), 3,742 (0,78), 3,764 (0,56), 3,775 (1,64), 3,790 (0,88), 3,808 (2,65), 3,826 (0,68), 3,891 (0,67), 3,909 (1,41), 3,928 (0,77), 3,935 (1,02), 3,954 (0,48), 3,962 (0,46), 3,991 (0,83), 4,005 (0,44), 4,019 (0,60), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,145 (0,53), 4,176 (0,75), 4,201 (0,77), 4,755 (1,15), 4,765 (1,38), 4,771 (1,58), 4,780 (1,20), 4,824 (16,00), 4,838 (1,79), 4,844 (1,77), 4,853 (1,32), 7,220 (1,30), 7,225 (1,47), 7,232 (1,49), 7,241 (2,05), 7,246 (2,01), 7,253 (1,84), 7,258 (1,82), 7,373 (3,89), 7,396 (5,08), 7,418 (3,09), 7,429 (2,86), 7,434 (2,69), 7,447 (2,88), 7,452 (2,65).

Приклад 87

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



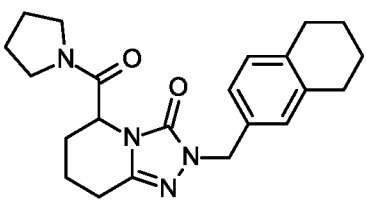
(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифторцтову сіль (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (112 мг, 295 мкмоль) і триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (39,0 мг, 272 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,0 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,52), -0,008 (13,87), 0,008 (12,34), 0,146 (1,37), 1,708 (13,94), 1,996 (2,59), 2,327 (4,65), 2,366 (3,20), 2,523 (15,54), 2,565 (4,80), 2,584 (4,19), 2,598 (3,73), 2,669 (16,00), 2,702 (5,18), 2,718 (5,79), 2,734 (3,05), 3,530 (2,29), 3,554 (3,20), 3,668 (1,75), 3,702 (2,06), 3,736 (1,75), 3,769 (2,13), 3,805 (3,20), 3,910 (1,68), 3,988 (1,37), 4,171 (1,22), 4,685 (5,26), 4,700 (5,64), 4,729 (7,54), 4,740 (8,46), 4,821 (1,83), 6,843 (2,67), 6,860 (3,43), 6,916 (8,15), 6,933 (3,58), 6,979 (4,72), 6,988 (4,88), 7,009 (4,19), 7,028 (4,11), 7,047 (1,60), 7,069 (1,07).

Приклад 88

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-3-оксо-2-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іл-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-

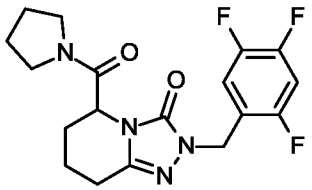
триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-іум-3-оксид-гексафторофосфат (112 мг, 295 мкмоль) і триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (19,3 мг, 272 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,0 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,77), -0,008 (6,64), 0,008 (5,97), 0,146 (0,77), 1,700 (12,96), 1,708 (16,00), 1,715 (12,30), 1,754 (4,68), 1,772 (7,72), 1,789 (11,63), 1,806 (8,90), 1,822 (2,52), 1,892 (2,73), 1,908 (8,28), 1,925 (10,60), 1,942 (6,89), 1,959 (3,04), 1,983 (3,04), 1,998 (3,14), 2,014 (2,52), 2,025 (2,57), 2,041 (1,90), 2,050 (1,54), 2,061 (0,93), 2,322 (1,49), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (1,23), 2,518 (10,19), 2,523 (9,67), 2,563 (3,24), 2,578 (3,81), 2,590 (4,01), 2,604 (2,11), 2,620 (1,65), 2,632 (1,75), 2,669 (14,05), 2,686 (8,90), 2,703 (6,02), 2,718 (6,07), 2,734 (3,24), 2,865 (1,49), 3,225 (1,13), 3,243 (2,32), 3,255 (2,88), 3,272 (4,12), 3,290 (3,19), 3,339 (5,20), 3,356 (2,78), 3,368 (2,83), 3,386 (1,39), 3,435 (1,65), 3,453 (3,55), 3,460 (2,62), 3,477 (4,48), 3,494 (1,95), 3,593 (1,90), 3,609 (4,12), 3,626 (2,37), 3,634 (3,14), 3,651 (1,49), 4,639 (1,29), 4,677 (6,33), 4,695 (6,28), 4,712 (2,62), 4,722 (10,08), 4,733 (11,37), 4,744 (3,60), 4,753 (2,47), 4,772 (1,18), 6,846 (2,78), 6,862 (3,40), 6,917 (7,97), 6,932 (3,91), 6,969 (2,11), 6,978 (5,09), 6,984 (5,30), 6,998 (2,73), 7,008 (4,32), 7,027 (4,78), 7,045 (1,59).

Приклад 89

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



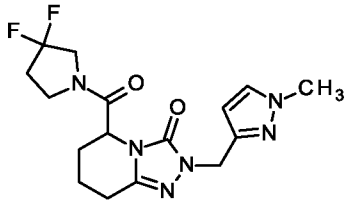
(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс-(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (112 мг, 295 мкмоль) і триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (19,3 мг, 272 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,0 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,92), -0,008 (8,02), 0,008 (7,59), 1,716 (5,33), 1,754 (3,14), 1,773 (9,33), 1,790 (15,97), 1,807 (12,47), 1,824 (3,73), 1,892 (3,99), 1,909 (11,06), 1,925 (13,71), 1,942 (8,61), 2,001 (6,15), 2,028 (3,60), 2,327 (1,80), 2,365 (1,24), 2,571 (4,25), 2,588 (4,06), 2,599 (7,26), 2,611 (4,32), 2,641 (3,21), 2,669 (1,96), 3,226 (2,19), 3,243 (4,71), 3,256 (4,38), 3,272 (8,18), 3,290 (4,32), 3,341 (8,44), 3,358 (4,84), 3,370 (4,74), 3,388 (2,32), 3,435 (2,39), 3,453 (5,37), 3,478 (6,94), 3,495 (2,98), 3,589 (3,11), 3,606 (5,92), 3,631 (4,84), 3,647 (2,32), 4,732 (5,89), 4,747 (7,69), 4,756 (5,73), 4,785 (2,65), 4,825 (16,00), 4,840 (15,90), 4,880 (2,81), 7,259 (3,34), 7,282 (4,22), 7,302 (3,96), 7,325 (3,08), 7,538 (3,66), 7,555 (3,89), 7,565 (5,04), 7,580 (5,24), 7,589 (3,96), 7,606 (3,37).

Приклад 90

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



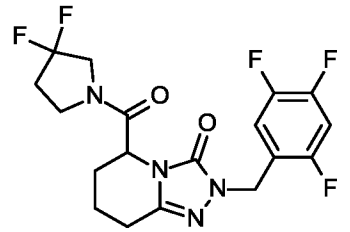
(5RS)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (170 мг, чистота 96 %, 417 мкмоль) закладали у ТГФ (3,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксид-гексафторофос-фат (206 мг, 542 мкмоль) і триетиламін (290 мкл, 2,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (71,9 мг, 500 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,00 мг (4 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,35), 0,008 (1,13), 1,700 (0,76), 1,982 (0,52), 2,044 (0,44), 2,429 (0,43), 2,566 (1,33), 2,580 (1,08), 3,529 (0,54), 3,549 (0,71), 3,663 (0,43), 3,696 (0,54), 3,730 (0,41), 3,774 (16,00), 3,797 (0,64), 3,908 (0,48), 4,693 (3,32), 4,702 (3,80), 4,741 (0,50), 4,783 (0,41), 4,798 (0,51), 4,807 (0,42), 6,032 (2,54), 6,038 (2,55), 7,571 (2,52), 7,577 (2,49).

Приклад 91

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



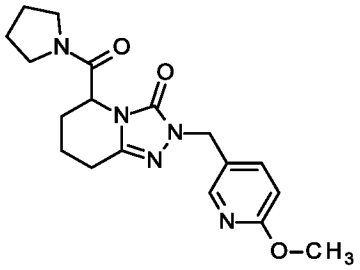
(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту, трифтороцтову сіль (рацемат) (100 мг, 227 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс-(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (112 мг, 295 мкмоль) і триетиламін (160 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (39,0 мг, 272 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,0 мг (94 % чистота, 25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,95), 0,008 (5,95), 1,727 (3,05), 2,007 (3,36), 2,327 (3,00), 2,366 (1,95), 2,560 (5,45), 2,570 (6,68), 2,586 (6,00), 2,604 (6,32), 2,669 (2,68), 3,536 (3,14), 3,556 (4,45), 3,669 (2,59), 3,702 (3,18), 3,738 (2,64), 3,771 (3,36), 3,805 (4,82), 3,888 (1,50), 3,907 (3,09), 3,933 (2,23), 3,989 (1,86), 4,033 (1,91), 4,175 (1,64), 4,201 (1,68), 4,765 (3,45), 4,791 (2,09), 4,831 (15,50), 4,845 (16,00), 4,885 (2,36), 7,263 (2,77), 7,286 (3,82), 7,303 (3,73), 7,330 (3,05), 7,540 (2,95), 7,557 (3,59), 7,564 (4,77), 7,582 (4,55), 7,591 (3,41), 7,608 (3,18).

Приклад 92

(5RS)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



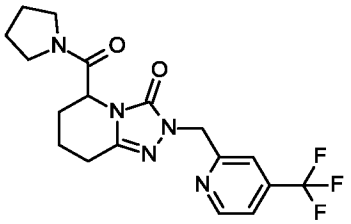
(5RS)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (44,6 мг, 147 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (72,4 мг, 191 мкмоль) і триетиламін (61 мкл, 440 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (12,5 мг, 176 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 48 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]три-азоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (72,4 мг, 191 мкмоль), триетиламін (61 мкл, 440 мкмоль) і піролідин (12,5 мг, 176 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 12,7 мг (24 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,07), 0,008 (1,18), 1,693 (0,72), 1,705 (0,80), 1,715 (0,62), 1,771 (1,14), 1,789 (2,00), 1,806 (1,55), 1,822 (0,43), 1,891 (0,57), 1,908 (1,48), 1,924 (1,84), 1,941 (1,24), 1,960 (0,57), 1,973 (0,63), 1,985 (0,59), 2,001 (0,43), 2,016 (0,51), 2,523 (1,70), 2,571 (0,63), 2,583 (1,01), 2,595 (0,58), 2,624 (0,41), 2,669 (0,40), 2,865 (1,35), 3,239 (0,63), 3,252 (0,63), 3,269 (1,20), 3,286 (1,14), 3,340 (1,20), 3,352 (0,55), 3,357 (0,67), 3,369 (0,68), 3,449 (0,71), 3,457 (0,53), 3,466 (0,43), 3,474 (0,86), 3,589 (0,42), 3,605 (0,82), 3,614 (0,43), 3,622 (0,47), 3,630 (0,64), 3,826 (16,00), 4,712 (0,78), 4,721 (0,89), 4,727 (1,04), 4,736 (0,82), 4,760 (5,47), 6,783 (1,59), 6,804 (1,70), 7,552 (1,12), 7,558 (1,13), 7,573 (1,08), 7,580 (1,07), 8,050 (1,33), 8,055 (1,26).

Приклад 93

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (55,0 мг, 161 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (79,4 мг, 209 мкмоль) і триетиламін (67 мкл, 480 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (13,7 мг, 193 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,0 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,19), 0,008 (1,87), 1,681 (1,14), 1,693 (1,55), 1,707 (2,19), 1,718 (3,14), 1,731 (3,80), 1,741 (3,09), 1,755 (2,58), 1,773 (5,88), 1,790 (9,64), 1,807 (7,28), 1,824 (2,17), 1,894 (2,32), 1,910 (6,68), 1,927 (8,29), 1,944 (4,94), 1,962 (1,50), 1,974 (1,07),

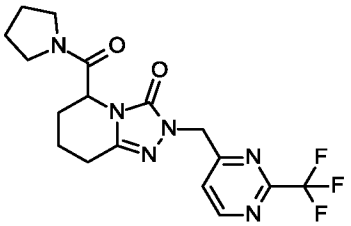
1,986 (1,05), 2,000 (1,63), 2,010 (3,01), 2,022 (3,35), 2,034 (2,19), 2,050 (2,32), 2,060 (1,68), 2,067 (1,61), 2,075 (1,61), 2,085 (0,90), 2,096 (0,54), 2,102 (0,54), 2,111 (0,45), 2,328 (0,54), 2,366 (0,41), 2,524 (2,38), 2,559 (3,20), 2,569 (2,81), 2,583 (2,36), 2,597 (2,30), 2,609 (4,19), 2,621 (2,38), 2,639 (1,03), 2,650 (1,59), 2,664 (1,03), 2,670 (0,75), 2,710 (0,49), 2,731 (0,75), 2,865 (1,20), 2,890 (0,97), 3,232 (1,33), 3,249 (2,77), 3,261 (2,75), 3,278 (5,03), 3,296 (3,41), 3,341 (5,30), 3,353 (1,98), 3,358 (2,73), 3,370 (2,83), 3,388 (1,29), 3,445 (1,44), 3,462 (3,18), 3,470 (2,32), 3,479 (1,89), 3,487 (4,06), 3,504 (1,80), 3,597 (1,87), 3,614 (3,82), 3,622 (1,93), 3,630 (2,17), 3,638 (2,94), 3,655 (1,33), 4,764 (3,44), 4,773 (3,82), 4,779 (4,51), 4,788 (3,39), 4,992 (0,86), 5,034 (15,89), 5,037 (16,00), 5,079 (0,88), 7,555 (8,10), 7,701 (4,21), 7,713 (4,40), 8,813 (5,84), 8,826 (5,80).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 94

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (45,0 мг, 131 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (64,8 мг, 170 мкмоль) і триетиламін (55 мкл, 390 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (11,2 мг, 157 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 31,4 мг (100 % чистота, 60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

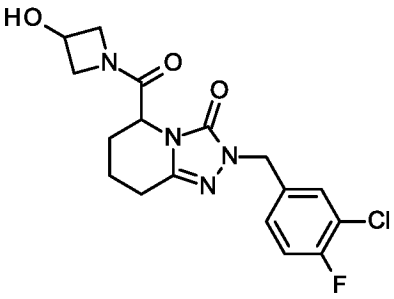
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,47), 0,008 (2,16), 1,699 (1,16), 1,712 (1,27), 1,722 (1,22), 1,757 (2,55), 1,776 (4,88), 1,793 (7,57), 1,810 (5,49), 1,827 (1,56), 1,894 (1,25), 1,911 (3,41), 1,927 (4,31), 1,943 (2,78), 1,960 (0,86), 2,005 (0,61), 2,017 (0,64), 2,030 (1,24), 2,043 (2,93), 2,053 (3,15), 2,068 (1,74), 2,079 (1,22), 2,086 (1,16), 2,094 (1,11), 2,327 (0,73), 2,367 (0,49), 2,523 (2,15), 2,571 (2,36), 2,586 (2,09), 2,597 (2,01), 2,611 (1,69), 2,625 (1,66), 2,636 (2,90), 2,649 (1,72), 2,666 (1,24), 2,679 (1,36), 2,690 (0,68), 2,710 (0,54), 3,242 (1,01), 3,259 (1,98), 3,272 (2,00), 3,288 (3,53), 3,335 (1,77), 3,353 (3,53), 3,364 (1,28), 3,370 (1,84), 3,382 (1,99), 3,400 (0,93), 3,453 (1,01), 3,471 (2,24), 3,478 (1,66), 3,488 (1,33), 3,496 (2,90), 3,513 (1,27), 3,599 (1,36), 3,615 (2,51), 3,624 (1,36), 3,633 (1,62), 3,641 (1,96), 3,657 (0,95), 4,785 (2,52), 4,794 (2,77), 4,799 (3,42), 4,808 (2,43), 5,035 (0,44), 5,080 (16,00), 5,125 (0,42), 7,480 (5,36), 7,493 (5,54), 9,047 (6,50), 9,060 (6,45).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 95

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



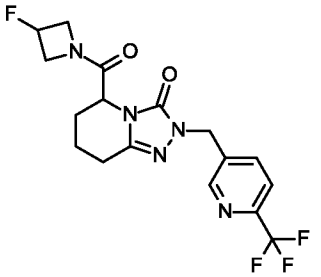
Гідрохлорид (5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонової кислоти (рацемат) (193 мг, 532 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (263 мг, 692 мкмоль) і триетиламін (300 мкл, 2,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (70,0 мг, 639 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 63,4 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,65), 0,008 (1,43), 1,677 (2,01), 1,695 (2,51), 1,709 (2,94), 1,718 (3,05), 1,902 (1,44), 1,927 (2,11), 1,938 (3,11), 1,994 (2,08), 2,004 (2,25), 2,016 (2,08), 2,073 (3,94), 2,327 (0,59), 2,366 (0,45), 2,572 (2,33), 2,580 (3,06), 2,592 (5,37), 2,605 (2,83), 2,622 (1,29), 2,634 (1,98), 2,646 (0,91), 2,669 (0,64), 2,690 (0,67), 2,710 (0,49), 3,596 (1,70), 3,603 (1,93), 3,621 (2,05), 3,629 (2,25), 3,638 (1,86), 3,649 (1,84), 3,664 (1,78), 3,674 (1,75), 3,921 (2,08), 3,932 (2,28), 3,952 (0,58), 4,021 (3,54), 4,045 (3,84), 4,055 (2,17), 4,062 (1,96), 4,105 (1,41), 4,120 (1,77), 4,131 (1,50), 4,146 (1,38), 4,339 (1,43), 4,357 (2,42), 4,378 (1,68), 4,473 (1,22), 4,485 (2,84), 4,502 (5,81), 4,520 (8,36), 4,531 (6,20), 4,546 (2,47), 4,818 (15,96), 4,823 (16,00), 5,789 (3,64), 5,802 (7,82), 5,817 (4,83), 7,223 (2,47), 7,229 (2,57), 7,244 (3,60), 7,250 (3,33), 7,256 (3,17), 7,367 (3,18), 7,371 (3,21), 7,390 (5,20), 7,411 (2,59), 7,416 (2,59), 7,434 (4,30), 7,452 (4,27).

Приклад 96

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



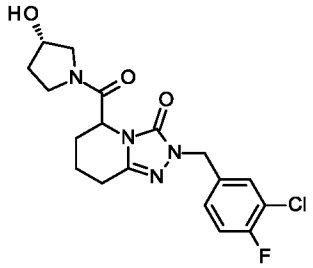
(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (60,0 мг, 175 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (86,6 мг, 228 мкмоль) і триетиламін (73 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (23,5 мг, 210 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,0 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,47), -0,008 (4,45), 0,008 (3,73), 0,146 (0,42), 1,666 (1,19), 1,675 (1,54), 1,690 (1,68), 1,700 (2,17), 1,715 (2,43), 1,968 (1,63), 2,030 (1,47), 2,073 (1,68), 2,366 (0,79), 2,518 (5,13), 2,523 (4,20), 2,560 (2,38), 2,586 (3,13), 2,599 (4,31), 2,613 (2,17), 2,628 (0,84), 2,641 (1,42), 2,655 (0,68), 2,710 (0,84), 3,901 (0,56), 3,930 (1,12), 3,963 (1,21), 3,991 (1,12), 4,026 (0,68), 4,160 (0,49), 4,175 (0,54), 4,228 (1,05), 4,244 (0,98), 4,256 (0,93), 4,277 (1,24), 4,297 (1,10), 4,327 (0,82), 4,366 (0,91), 4,399 (0,72), 4,438 (0,51), 4,460 (0,70), 4,509 (0,54), 4,524 (0,68), 4,557 (2,92), 4,568 (4,36), 4,581 (2,92), 4,638 (0,47), 4,650 (0,56), 4,687 (0,54), 4,704 (0,56), 5,011 (11,69), 5,353 (0,77), 5,408 (0,72), 5,496 (0,75), 5,551 (0,72), 7,912 (16,00), 8,649 (6,27).

Приклад 97

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (55,0 мг, 169 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (83,5 мг, 220 мкмоль) і триетиламін (71 мкл, 510 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (25,0 мг, 203 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 66,0 мг (97 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

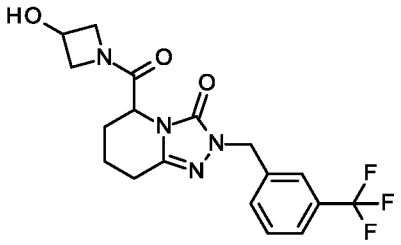
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,74), 0,008 (2,46), 1,668 (1,27), 1,681 (1,28), 1,731 (2,93), 1,741 (2,61), 1,754 (2,32), 1,763 (2,04), 1,827 (0,60), 1,839 (0,73), 1,849 (1,61), 1,860 (1,98), 1,872 (1,68), 1,882 (2,15), 1,892 (1,71), 1,904 (1,25), 1,972 (2,44), 1,983 (2,94), 1,994 (2,98), 2,005 (2,63), 2,015 (2,47), 2,023 (2,13), 2,029 (2,09), 2,038 (1,82), 2,050 (1,44), 2,058 (1,57), 2,066 (1,43), 2,073 (5,11), 2,086 (0,54), 2,327 (0,61), 2,366 (0,49), 2,523 (3,02), 2,571 (1,77), 2,580 (1,19), 2,593 (2,23), 2,604 (3,72), 2,616 (2,00), 2,634 (1,06), 2,646 (1,52), 2,660 (0,87), 2,669 (0,81), 2,710 (0,61), 2,731 (3,89), 2,877 (0,63), 2,890 (5,16), 3,199 (1,00), 3,231 (1,38), 3,298 (3,79), 3,339 (2,01), 3,375 (2,71), 3,397 (1,82), 3,415 (0,81), 3,432 (0,70), 3,442 (0,77), 3,454 (1,37), 3,461 (1,36), 3,470 (0,68), 3,483 (1,53), 3,520 (0,41), 3,545 (1,20), 3,562 (1,93), 3,569 (2,22), 3,585 (1,42), 3,640 (1,08), 3,651 (1,61), 3,667 (1,13), 3,678 (1,28), 3,734 (0,54), 3,754 (0,82), 3,774 (0,43), 4,268 (1,82), 4,362 (1,80), 4,687 (0,98), 4,695 (1,13), 4,702 (1,23), 4,710 (0,99), 4,738 (2,01), 4,745 (1,57), 4,794 (1,01), 4,817 (16,00), 4,955 (4,61), 4,964 (4,28), 5,073 (3,17), 5,075 (3,09), 5,082 (3,27), 7,222 (2,22), 7,227 (2,23), 7,238 (2,55), 7,243 (3,00), 7,249 (2,85), 7,255 (2,74), 7,362 (0,47), 7,371 (4,52), 7,394 (6,84), 7,406 (0,56), 7,416 (3,64), 7,430 (3,15), 7,448 (3,23), 7,953 (0,53).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 98

(5RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (55,0 мг, 161 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (79,7 мг, 209 мкмоль) і триетиламін (67 мкл, 480 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (21,2 мг, 193 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,90 мг (12 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

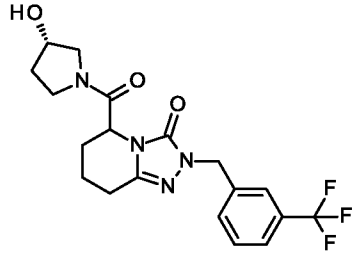
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,666 (2,27), 1,676 (2,26), 1,719 (3,03), 1,920 (1,91), 1,946 (3,45), 2,013 (2,68), 2,020 (2,73), 2,072 (11,94), 2,588 (2,90), 2,597 (5,00), 2,606 (2,91), 2,621 (1,59), 2,631 (2,38), 2,690 (0,66), 3,608 (2,01), 3,623 (2,15), 3,629 (2,19), 3,644 (1,80), 3,652 (1,89), 3,663 (1,89), 3,672 (1,75), 3,928 (2,17), 3,938 (2,46), 3,953 (0,71), 4,029 (3,39), 4,040 (3,81), 4,047 (4,10), 4,059 (2,67), 4,109 (1,41), 4,122 (1,81), 4,130 (1,69), 4,141 (1,49), 4,343 (1,52), 4,358 (2,55), 4,374 (1,66), 4,404 (0,44), 4,495 (3,28), 4,510 (4,92), 4,521 (7,10), 4,533 (5,97), 4,541 (4,89), 4,925 (15,15), 4,931 (16,00), 5,817 (8,02), 7,510 (3,60), 7,524 (5,29), 7,574 (2,93), 7,589 (5,35), 7,604 (3,34), 7,623 (9,33), 7,649 (6,87), 7,664 (4,72).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 99

(5RS)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (55,0 мг, 161 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (79,7 мг, 209 мкмоль) і триетиламін (67 мкл, 480 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (23,9 мг, 193 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 10,9 мг (16 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

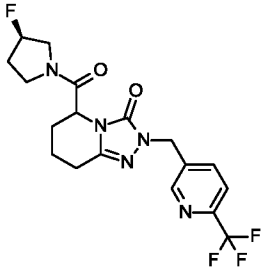
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (2,44), 0,006 (1,71), 1,677 (1,35), 1,733 (2,92), 1,753 (2,40), 1,835 (0,67), 1,845 (0,79), 1,853 (1,67), 1,862 (2,30), 1,871 (1,79), 1,879 (2,36), 1,888 (1,98), 1,958 (1,81), 1,967 (2,10), 1,976 (2,36), 1,985 (2,86), 1,994 (2,94), 2,003 (2,57), 2,010 (2,04), 2,024 (2,04), 2,031 (2,30), 2,044 (1,74), 2,053 (1,72), 2,060 (1,78), 2,066 (1,45), 2,072 (2,04), 2,087 (0,58), 2,362 (0,62), 2,519 (2,96), 2,563 (1,74), 2,574 (0,72), 2,608 (3,40), 2,640 (1,92), 2,689 (0,42), 2,877 (0,45), 3,205 (1,08), 3,230 (1,45), 3,353 (1,74), 3,369 (2,56), 3,375 (2,51), 3,393 (2,14), 3,400 (1,78), 3,412 (0,69), 3,436 (0,87), 3,444 (0,78), 3,454 (1,01), 3,461 (1,82), 3,484 (1,52), 3,530 (0,41), 3,550 (1,21), 3,563 (2,45), 3,571 (2,19), 3,583 (1,63), 3,647 (1,29), 3,655 (1,90), 3,668 (1,25), 3,677 (1,47), 3,741 (0,57), 3,755 (0,87), 3,772 (0,49), 4,266 (2,09), 4,366 (2,09), 4,392 (0,46), 4,403 (0,66), 4,699 (1,20), 4,705 (1,32), 4,711 (1,42), 4,717 (1,14), 4,742 (1,79), 4,748 (2,20), 4,754 (1,94), 4,806 (0,98), 4,813 (1,09), 4,818 (1,14), 4,825 (0,90), 4,896 (0,42), 4,923 (16,00), 4,968 (1,22), 5,089 (1,29), 7,218 (0,52), 7,507 (2,86), 7,523 (4,44), 7,540 (0,69), 7,574 (3,29), 7,590 (6,42), 7,605 (3,61), 7,621 (6,90), 7,647 (6,52), 7,663 (4,44).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 100

(5RS)-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



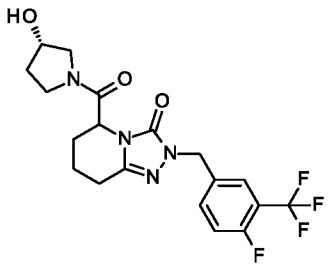
(5RS)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (60,0 мг, 175 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (86,6 мг, 228 мкмоль) і триетиламін (73 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину (26,4 мг, 210 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 29,0 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,21 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,76), 0,008 (4,91), 0,146 (0,59), 1,658 (0,69), 1,736 (1,64), 2,005 (1,91), 2,016 (1,59), 2,067 (1,00), 2,103 (1,54), 2,140 (1,08), 2,270 (0,80), 2,327 (0,74), 2,366 (0,49), 2,518 (3,66), 2,523 (2,83), 2,571 (1,61), 2,599 (1,44), 2,611 (2,42), 2,623 (1,49), 2,653 (0,91), 2,669 (1,07), 2,710 (0,54), 3,369 (0,81), 3,387 (0,58), 3,398 (0,81), 3,524 (1,13), 3,548 (0,97), 3,573 (0,86), 3,600 (1,61), 3,636 (1,07), 3,659 (1,08), 3,681 (1,00), 3,702 (0,56), 3,726 (0,56), 3,747 (1,08), 3,775 (0,80), 3,788 (0,80), 3,856 (1,07), 3,941 (0,74), 4,009 (0,41), 4,694 (0,52), 4,703 (0,64), 4,710 (0,68), 4,719 (0,54), 4,752 (0,69), 4,760 (0,78), 4,767 (0,88), 4,776 (0,66), 4,827 (0,61), 4,839 (1,02), 4,850 (0,58), 4,861 (0,59), 4,876 (0,80), 4,885 (0,61), 5,008 (10,07), 5,261 (0,76), 5,349 (0,49), 5,392 (0,78), 5,482 (0,47), 5,512 (0,41), 7,907 (9,08), 7,911 (16,00), 8,642 (5,57).

Приклад 101

(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



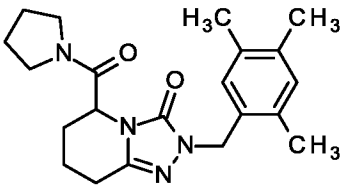
(5RS)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (90,0 мг, 250 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (124 мг, 326 мкмоль) і триетиламін (100 мкл, 750 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (37,1 мг, 301 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,0 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,32), -0,008 (12,62), 0,008 (10,09), 0,146 (1,26), 1,676 (1,38), 1,730 (2,98), 1,741 (2,71), 1,826 (0,65), 1,849 (1,75), 1,859 (2,09), 1,871 (1,82), 1,881 (2,34), 1,961 (2,00), 1,971 (2,58), 1,984 (3,11), 1,995 (3,23), 2,005 (3,02), 2,017 (2,65), 2,037 (1,94), 2,056 (1,60), 2,065 (1,42), 2,328 (1,54), 2,366 (0,98), 2,524 (6,71), 2,569 (2,18), 2,603 (3,88), 2,644 (1,60), 2,670 (1,85), 2,710 (0,98), 3,197 (1,05), 3,228 (1,51), 3,338 (2,77), 3,371 (3,54), 3,390 (2,34), 3,426 (0,80), 3,457 (1,72), 3,478 (1,45), 3,545 (1,29), 3,568 (2,28), 3,583 (1,54), 3,639 (1,14), 3,650 (1,72), 3,677 (1,32), 3,706 (1,51), 3,734 (0,62), 3,753 (0,89), 4,266 (2,03), 4,361 (1,97), 4,690 (1,05), 4,698 (1,20), 4,705 (1,29), 4,713 (1,08), 4,742 (2,06), 4,798 (0,92), 4,813 (1,29), 4,821 (0,98), 4,903 (16,00), 4,965 (1,29), 5,074 (1,72), 7,478 (2,49), 7,500 (4,77), 7,526 (4,46), 7,562 (2,74), 7,575 (3,29), 7,671 (3,72), 7,690 (3,82).

Приклад 102

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-(2,4,5-триметилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-3-оксо-2-(2,4,5-триметилбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (93,0 мг, 295 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (146 мг, 383 мкмоль) і триетиламін (120 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (30 мкл, 350 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,0 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,95), 0,008 (0,80), 1,661 (0,42), 1,673 (0,74), 1,687 (1,21), 1,697 (1,43), 1,710 (1,15), 1,754 (0,47), 1,772 (1,91), 1,790 (3,37), 1,807 (2,63), 1,823 (0,77), 1,892 (0,79), 1,909 (2,45), 1,926 (3,23), 1,942 (2,13), 1,961 (0,95), 1,974 (1,22), 1,985 (1,53), 1,996 (1,03), 2,010 (0,92), 2,020 (0,64), 2,026 (0,58), 2,036 (0,58), 2,046 (0,40), 2,140 (15,41), 2,144

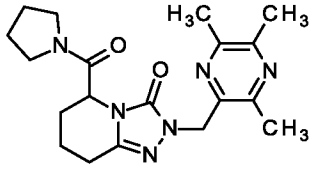
(16,00), 2,205 (14,00), 2,457 (0,40), 2,473 (0,58), 2,523 (1,61), 2,560 (0,86), 2,571 (1,56), 2,583 (0,85), 2,613 (0,63), 3,224 (0,46), 3,240 (0,99), 3,253 (0,98), 3,270 (1,74), 3,287 (0,91), 3,321 (1,38), 3,340 (1,90), 3,352 (0,69), 3,357 (0,94), 3,369 (1,05), 3,387 (0,48), 3,433 (0,53), 3,450 (1,15), 3,458 (0,84), 3,468 (0,69), 3,475 (1,45), 3,492 (0,64), 3,591 (0,67), 3,608 (1,40), 3,616 (0,70), 3,625 (0,78), 3,633 (1,09), 3,649 (0,49), 4,684 (8,43), 4,716 (1,31), 4,725 (1,52), 4,731 (1,73), 4,740 (1,26), 6,890 (4,26), 6,914 (3,98).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-(2,4,5-триметилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 103

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



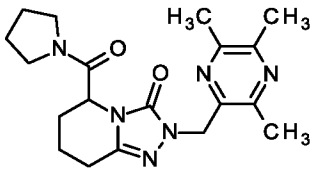
(5RS)-3-оксо-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (90,0 мг, чистота 90 %, 255 мкмоль) закладали у ДМФ (1,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс-(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (126 мг, 332 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (26 мкл, 310 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали 1-[біс(диметиламіно)мети-лен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (97 мг, 255 мкмоль) і триетиламін (36 мкл, 255 мкмоль) і перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 57,0 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,649 (0,46), 1,662 (0,81), 1,675 (1,31), 1,685 (1,56), 1,699 (1,24), 1,756 (0,44), 1,773 (1,80), 1,790 (3,21), 1,807 (2,55), 1,824 (0,78), 1,893 (0,77), 1,909 (2,39), 1,926 (3,22), 1,943 (2,22), 1,959 (1,07), 1,969 (1,22), 1,981 (1,37), 1,993 (0,94), 2,007 (0,89), 2,018 (0,64), 2,032 (0,58), 2,384 (14,92), 2,409 (15,08), 2,417 (16,00), 2,450 (0,52), 2,458 (0,45), 2,476 (1,25), 2,574 (0,48), 2,586 (0,61), 3,222 (0,45), 3,239 (0,92), 3,252 (0,96), 3,269 (1,63), 3,286 (0,80), 3,336 (1,71), 3,354 (0,89), 3,366 (0,96), 3,383 (0,44), 3,434 (0,50), 3,451 (1,10), 3,458 (0,82), 3,476 (1,38), 3,493 (0,63), 3,594 (0,64), 3,611 (1,35), 3,619 (0,70), 3,628 (0,78), 3,636 (1,06), 3,652 (0,47), 4,717 (1,21), 4,726 (1,43), 4,732 (1,62), 4,740 (1,19), 4,868 (9,21).

Приклад 104

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-[(3,5,6-триметилпіразин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 46 мг розчиняли у 4 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,35 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол: ізократичний режим 60 % етанол, швидкість потоку: 25 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 19 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 19 мг (чистота 92 %) енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

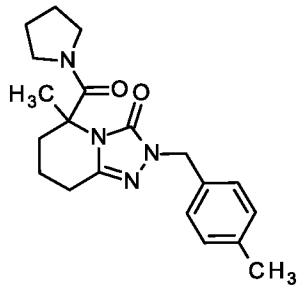
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,11 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralcel® AD-3 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 1:1; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,63-1,68 (м, 2H), 1,79 (quin, 2H), 1,86-2,07 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,41 (д, 6H), 2,44-2,61 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,14-3,29 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 4,73 (дд, 1H), 4,87 (с, 2H).

Приклад 105

5(RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



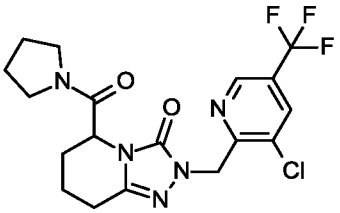
(5RS)-5-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (30,0 мг, 99,6 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (49,2 мг, 129 мкмоль) і триетиламін (42 мкл, 300 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (10 мкл, 120 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,4 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,46), 0,008 (0,45), 1,155 (0,41), 1,173 (0,84), 1,192 (0,44), 1,202 (0,85), 1,218 (0,84), 1,563 (11,36), 1,715 (1,01), 1,754 (0,66), 1,767 (0,63), 1,781 (0,47), 1,817 (1,45), 1,845 (1,15), 1,958 (0,59), 1,986 (0,75), 2,269 (11,71), 2,599 (0,63), 2,611 (0,73), 2,624 (1,11), 2,635 (1,32), 3,237 (0,41), 4,664 (1,34), 4,702 (2,54), 4,780 (2,48), 4,818 (1,34), 7,127 (16,00).

Приклад 106

(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



Метил-(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоксилат (енантіомер 1) (80,0 мг, 205 мкмоль) закладали у ТГФ (1,8 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс-(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (101 мг, 266 мкмоль) і триетиламін (86 мкл, 610 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (21 мкл, 250 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода).

Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 4,20 мг (5 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

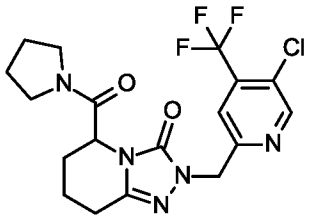
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,74), 0,008 (9,06), 0,146 (1,10), 1,480 (0,71), 1,701 (6,28), 1,714 (8,22), 1,732 (5,79), 1,744 (2,92), 1,753 (2,52), 1,771 (8,44), 1,788 (14,81), 1,805 (11,31), 1,822 (3,31), 1,891 (3,54), 1,908 (10,25), 1,924 (12,95), 1,941 (8,27), 1,958 (3,80), 1,973 (2,70), 1,984 (4,77), 1,995 (4,33), 2,006 (3,23), 2,021 (3,54), 2,042 (3,23), 2,057 (2,92), 2,078 (1,41), 2,327 (2,43), 2,366 (1,81), 2,523 (8,75), 2,566 (4,15), 2,579 (7,65), 2,591 (3,93), 2,609 (1,81), 2,620 (2,70), 2,634 (1,24), 2,670 (2,70), 2,710 (1,77), 3,229 (2,12), 3,246 (4,33), 3,259 (4,51), 3,276 (8,18), 3,337 (8,75), 3,355 (4,33), 3,367 (4,60), 3,384 (2,08), 3,442 (2,34), 3,460 (4,99), 3,467 (3,62), 3,484 (6,32), 3,501 (2,74), 3,595 (2,87), 3,612 (5,88), 3,620 (3,05), 3,629 (3,49), 3,637 (4,69), 3,654 (2,12), 4,735 (5,44), 4,745 (6,32), 4,750 (7,25), 4,760 (5,35), 5,063 (4,82), 5,104 (16,00), 5,134 (15,43), 5,175 (4,64), 8,486 (10,96), 8,489 (11,27), 8,905 (11,09).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 107

(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 265 мкмоль) закладали у ТГФ (3,8 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (131 мг, 345 мкмоль) і триетиламін (110 мкл, 800 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (27 мкл, 320 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 65,0 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

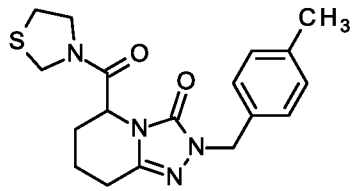
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,42), 0,008 (2,12), 1,711 (2,02), 1,724 (2,54), 1,735 (2,04), 1,755 (1,54), 1,772 (4,25), 1,789 (6,89), 1,806 (5,25), 1,823 (1,54), 1,891 (1,57), 1,908 (4,70), 1,925 (5,85), 1,942 (3,54), 1,959 (1,16), 2,005 (2,17), 2,016 (2,70), 2,026 (1,79), 2,043 (1,62), 2,052 (1,21), 2,067 (1,15), 2,328 (0,72), 2,366 (0,47), 2,560 (2,01), 2,575 (1,77), 2,590 (1,68), 2,602 (2,96), 2,614 (1,68), 2,632 (0,81), 2,643 (1,18), 2,670 (0,81), 2,690 (1,16), 2,710 (0,47), 2,731 (0,66), 2,890 (0,73), 3,229 (0,83), 3,246 (1,96), 3,258 (1,95), 3,275 (3,58), 3,293 (1,92), 3,335 (3,62), 3,353 (1,88), 3,365 (1,97), 3,383 (0,88), 3,441 (1,04), 3,458 (2,32), 3,465 (1,61), 3,482 (2,93), 3,500 (1,30), 3,593 (1,31), 3,609 (2,74), 3,626 (1,57), 3,634 (2,05), 3,650 (0,96), 4,755 (2,49), 4,764 (2,73), 4,770 (3,18), 4,779 (2,43), 4,992 (0,41), 5,034 (16,00), 5,076 (0,45), 7,719 (10,56), 8,902 (9,80).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 108

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



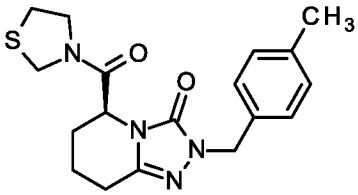
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 1,3-тіазолідину (39,3 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,7 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,44), 1,647 (0,49), 1,721 (0,75), 1,731 (0,71), 1,952 (0,40), 1,978 (0,57), 1,987 (0,92), 2,039 (0,54), 2,049 (0,59), 2,059 (0,57), 2,272 (16,00), 2,567 (0,97), 2,576 (0,85), 2,588 (1,42), 2,600 (0,79), 2,630 (0,50), 2,999 (0,74), 3,015 (1,56), 3,031 (0,89), 3,128 (1,06), 3,144 (2,19), 3,159 (1,12), 3,624 (0,43), 3,639 (0,56), 3,688 (0,57), 3,768 (0,50), 3,779 (0,46), 3,794 (0,63), 3,941 (0,62), 3,955 (0,43), 3,968 (0,47), 4,367 (0,97), 4,392 (1,26), 4,551 (1,28), 4,577 (1,04), 4,609 (0,73), 4,632 (0,88), 4,749 (6,74), 4,801 (0,89), 4,824 (0,72), 4,845 (0,56), 4,854 (0,68), 4,860 (0,73), 4,868 (0,55), 4,928 (0,45), 4,942 (0,57), 7,101 (0,90), 7,108 (0,56), 7,123 (12,99), 7,125 (12,62), 7,147 (0,89).

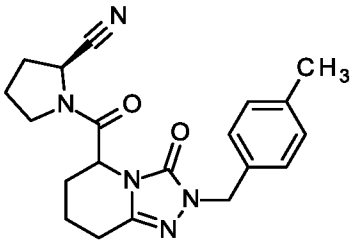
Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладу 108.

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



Приклад 109

(2S)-1-{[(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-карбонітрил (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (2S)-піролідин-2-карбонітрилу (41,5 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,4 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,03), 0,008 (0,89), 1,654 (0,52), 1,769 (0,69),

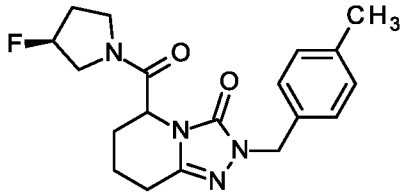
2,027 (1,21), 2,042 (1,71), 2,062 (2,62), 2,078 (2,62), 2,094 (1,23), 2,104 (1,05), 2,115 (0,95), 2,136 (0,93), 2,149 (1,11), 2,159 (0,93), 2,175 (0,45), 2,185 (0,59), 2,204 (1,26), 2,224 (1,18), 2,236 (0,75), 2,244 (0,47), 2,256 (0,74), 2,273 (16,00), 2,327 (0,30), 2,366 (0,18), 2,558 (0,99), 2,569 (0,98), 2,583 (0,79), 2,603 (0,74), 2,616 (1,37), 2,627 (0,79), 2,646 (0,35), 2,658 (0,59), 2,669 (0,49), 2,709 (0,17), 3,672 (2,09), 3,688 (4,23), 3,705 (2,02), 4,749 (8,60), 4,793 (2,28), 4,803 (3,16), 4,813 (2,75), 4,824 (1,44), 7,099 (1,37), 7,120 (9,43), 7,127 (9,47), 7,148 (1,26).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-карбонітрил

Приклад 110

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (39,3 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 56,2 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

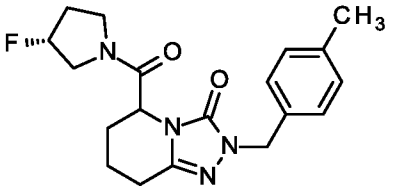
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,65), 1,692 (0,66), 1,706 (1,32), 1,719 (1,54), 1,737 (0,99), 1,750 (0,44), 1,993 (0,51), 2,004 (0,68), 2,017 (0,58), 2,059 (0,73), 2,073 (0,83), 2,085 (0,81), 2,108 (0,79), 2,122 (0,48), 2,133 (0,55), 2,237 (0,43), 2,272 (16,00), 2,522 (1,18), 2,562 (0,69), 2,585 (1,09), 2,590 (1,13), 2,632 (0,42), 3,287 (0,45), 3,633 (1,34), 3,652 (0,99), 3,662 (0,87), 3,679 (0,60), 3,695 (0,51), 3,720 (0,55), 3,740 (0,92), 3,768 (0,67), 3,776 (0,60), 3,784 (0,65), 3,854 (1,17), 4,665 (0,61), 4,674 (0,73), 4,681 (0,78), 4,690 (0,65), 4,698 (0,71), 4,722 (0,84), 4,737 (5,72), 4,746 (3,53), 4,788 (0,47), 5,258 (0,57), 5,381 (0,72), 5,388 (0,75), 5,510 (0,42), 7,102 (0,76), 7,119 (6,24), 7,124 (13,58), 7,146 (0,84).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 111

(5RS)-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину (39,3 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт

ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 59,0 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

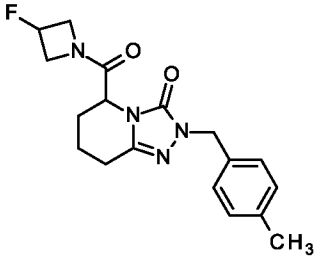
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,25), 1,715 (0,81), 1,979 (1,46), 2,021 (0,58), 2,103 (0,66), 2,135 (0,56), 2,272 (16,00), 2,573 (1,00), 2,585 (1,71), 2,598 (0,96), 2,627 (0,61), 3,359 (0,62), 3,378 (0,56), 3,388 (0,41), 3,503 (0,60), 3,522 (1,39), 3,548 (1,10), 3,569 (0,77), 3,593 (1,76), 3,920 (0,42), 3,942 (1,16), 3,965 (0,46), 4,004 (0,46), 4,746 (7,68), 4,787 (0,75), 4,801 (1,00), 4,811 (0,63), 4,825 (0,70), 4,841 (0,86), 4,850 (0,67), 5,270 (0,57), 5,347 (0,55), 5,398 (0,56), 5,478 (0,52), 7,103 (0,74), 7,125 (14,98), 7,145 (0,79).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 112

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



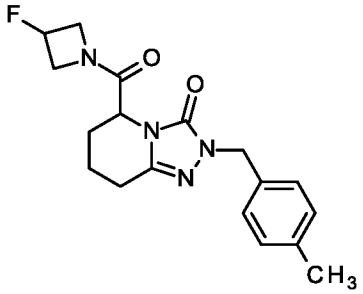
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (100 мг, чистота 94 %, 326 мкмоль) із гідрохлоридом 3-фторазетидину (43,6 мг, 391 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (161 мг, 423 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 90,8 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,706 (1,68), 1,917 (0,50), 1,930 (0,68), 1,940 (0,74), 2,004 (0,68), 2,017 (0,66), 2,039 (0,48), 2,270 (16,00), 2,522 (1,08), 2,561 (1,51), 2,575 (1,97), 2,588 (0,99), 2,616 (0,62), 3,924 (0,50), 3,953 (0,54), 3,984 (0,49), 4,220 (0,45), 4,235 (0,44), 4,251 (0,59), 4,263 (0,46), 4,277 (0,45), 4,286 (0,50), 4,319 (0,49), 4,515 (1,27), 4,528 (1,95), 4,541 (1,28), 4,745 (6,20), 5,753 (0,52), 7,104 (0,55), 7,125 (15,04), 7,145 (0,54).

Приклад 113

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 69 мг розчиняли у 4 мл етанолу і 4 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IA-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 32,3 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 32,7 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

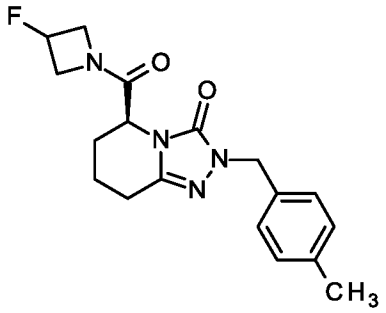
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,53 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IA-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,702 (1,92), 1,940 (0,86), 2,005 (0,77), 2,017 (0,75), 2,270 (15,01), 2,561 (1,75), 2,575 (2,00), 2,588 (1,08), 2,616 (0,66), 3,921 (0,57), 3,952 (0,62), 3,985 (0,55), 4,219 (0,51), 4,233 (0,50), 4,250 (0,64), 4,286 (0,57), 4,319 (0,52), 4,516 (1,38), 4,528 (2,10), 4,541 (1,39), 4,709 (0,41), 4,745 (6,36), 7,125 (16,00).

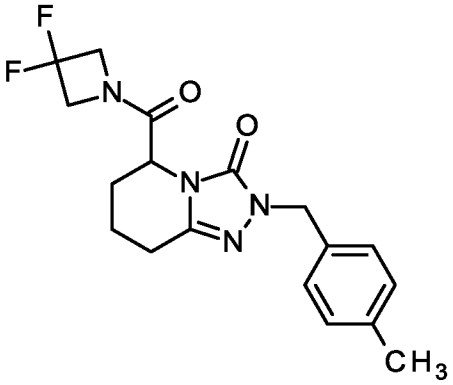
Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладу 113.

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



Приклад 114

(5RS)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



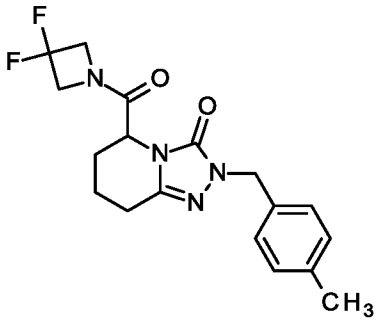
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із гідрохлоридом 3,3-дифторазетидину (71,0 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (2,0 мл) при кімнатній температурі Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметил-уронію (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 118 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,26), 0,008 (1,16), 1,697 (0,97), 1,712 (1,59), 1,726 (1,11), 1,959 (0,43), 1,970 (0,74), 1,983 (0,68), 2,029 (0,64), 2,045 (0,67), 2,063 (0,52), 2,271 (12,02), 2,574 (0,83), 2,583 (1,39), 2,598 (0,66), 2,625 (0,40), 4,355 (0,69), 4,384 (0,70), 4,416 (0,41), 4,568 (1,00), 4,583 (1,49), 4,595 (0,96), 4,712 (0,53), 4,752 (5,61), 4,843 (0,47), 7,105 (0,42), 7,127 (16,00), 7,149 (0,40).

Приклад 115

(5RS)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 105 мг розчиняли у 5 мл етанолу і 5 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °С; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 53,3 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 53,2 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

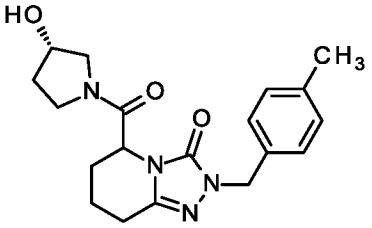
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,04 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,65), 0,008 (0,71), 1,697 (1,02), 1,711 (1,66), 1,725 (1,18), 1,742 (0,44), 1,958 (0,42), 1,970 (0,78), 1,982 (0,72), 2,028 (0,68), 2,045 (0,73), 2,062 (0,54), 2,271 (11,98), 2,597 (0,69), 4,355 (0,74), 4,384 (0,75), 4,414 (0,42), 4,567 (0,98), 4,582 (1,51), 4,595 (0,97), 4,712 (0,53), 4,752 (5,92), 4,841 (0,48), 4,872 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,43).

Приклад 116

(5RS)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (38,7 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,0 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,41), 1,705 (1,37), 1,716 (1,38), 1,730 (1,13), 1,752 (0,63), 1,763 (0,58), 1,773 (0,48), 1,782 (0,43), 1,847 (0,72), 1,858 (0,82), 1,869 (0,69), 1,879 (0,90), 1,890 (0,66), 1,903 (0,57), 1,948 (0,77), 1,982 (0,83), 2,000 (1,05), 2,011 (0,90), 2,025 (0,93), 2,035 (0,75), 2,043 (0,63), 2,051 (0,61), 2,061 (0,41), 2,271 (16,00), 2,467 (0,41), 2,524 (1,22), 2,571 (0,77), 2,583 (1,42), 2,594 (0,75), 2,625 (0,59), 3,294 (2,42), 3,304 (3,08), 3,315 (14,88), 3,337 (1,33), 3,356 (0,54), 3,368 (0,86), 3,431 (0,43), 3,439 (0,46), 3,452 (0,54), 3,460 (0,69), 3,560 (0,52), 3,641 (0,79), 3,653 (1,21), 3,669 (0,82), 3,680 (0,94), 4,259 (0,66), 4,267 (0,63), 4,363 (0,76), 4,664 (0,74), 4,672 (0,85), 4,679 (0,94), 4,688 (0,77), 4,695 (0,44), 4,707 (0,69), 4,716 (0,77), 4,722 (0,98), 4,734 (3,46), 4,743 (4,98), 4,782 (0,43), 4,956 (1,20), 4,964 (1,17), 5,074 (1,13), 5,082 (1,11), 7,096 (0,75), 7,102 (0,81), 7,118 (7,66), 7,123 (13,54), 7,144 (0,90).

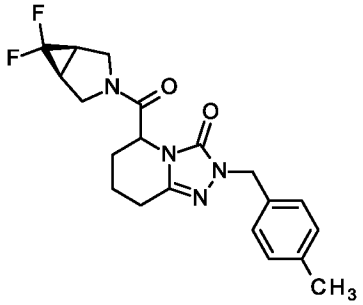
Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 117

(5RS)-5-{[(цис)-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3,1,0]hex-3-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



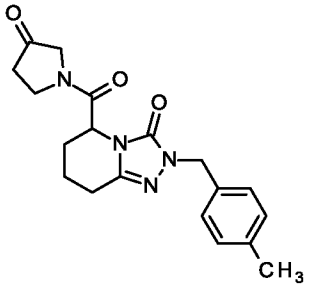
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із (цис)-6,6-дифтор-3-азабіцикло[3,1,0]-гексаном (65,3 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 86,7 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,15), 0,008 (2,10), 1,697 (0,91), 1,707 (0,84), 1,743 (0,61), 1,980 (0,75), 2,048 (0,40), 2,270 (16,00), 2,327 (0,68), 2,518 (3,43), 2,523 (2,64), 2,563 (1,71), 2,573 (1,66), 2,585 (1,19), 2,602 (0,89), 2,617 (0,68), 2,670 (1,12), 2,709 (0,96), 3,609 (0,51), 3,641 (0,49), 3,651 (0,61), 3,705 (1,31), 3,736 (0,63), 3,773 (0,93), 3,804 (0,68), 3,893 (0,70), 3,921 (1,33), 3,934 (0,58), 3,944 (0,65), 3,957 (0,54), 4,016 (0,82), 4,044 (0,58), 4,668 (0,70), 4,678 (0,89), 4,684 (1,14), 4,694 (0,72), 4,722 (2,45), 4,737 (4,13), 4,741 (4,41), 4,779 (0,58), 7,095 (1,24), 7,117 (10,56), 7,122 (9,65), 7,144 (1,17).

Приклад 118

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(3-оксопіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



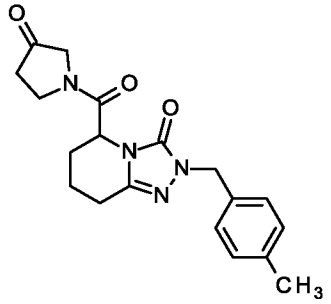
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, чистота 94 %, 489 мкмоль) із гідрохлоридом піролідин-3-ону (71,3 мг, 586 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали триетиламін (200 мкл, 1,5 ммоль) і гексафторфосфат O-(7-аза-бензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (242 мг, 635 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок закладали із піридином (2,5 мл) і ДМФ (500 мкл). Після додавання гексафторфосфату O-(7-аза-бензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (242 мг, 635 мкмоль) і гідрохлориду піролідин-3-ону (71,3 мг, 586 мкмоль) Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом і слабо підкислювали за допомогою лимонної кислоти концентрацією 10 %. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 80,7 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,689 (0,93), 1,705 (1,02), 2,006 (1,17), 2,020 (1,11), 2,050 (0,88), 2,062 (0,79), 2,072 (0,66), 2,272 (16,00), 2,559 (1,50), 2,579 (2,25), 2,599 (1,83), 2,634 (0,49), 2,675 (0,58), 2,694 (0,65), 2,709 (0,82), 2,726 (0,46), 3,659 (0,71), 3,677 (0,70), 3,710 (1,38), 3,744 (1,37), 3,774 (0,70), 3,794 (0,74), 3,942 (0,40), 3,961 (0,45), 4,009 (0,77), 4,054 (1,67), 4,072 (0,42), 4,127 (1,60), 4,171 (0,71), 4,687 (0,61), 4,699 (1,26), 4,711 (0,76), 4,750 (5,78), 4,927 (0,75), 4,938 (0,44), 7,101 (0,97), 7,123 (13,94), 7,148 (0,87).

Приклад 119

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(3-оксопіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(3-оксопіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 71 мг розчиняли у 6 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол 100 %; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 21,8 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 20,5 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

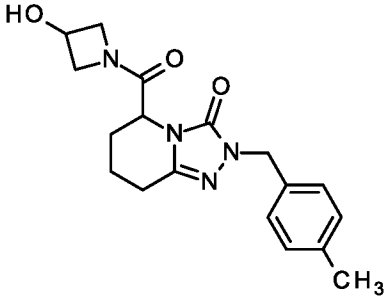
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,23 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 50 x 4,6 мм; розчинник: етанол 100 %; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,234 (0,45), 1,652 (0,44), 1,666 (0,63), 1,690 (1,15), 1,704 (1,26), 1,719 (1,03), 1,994 (0,81), 2,007 (1,49), 2,022 (1,37), 2,038 (0,99), 2,051 (1,09), 2,063 (0,98), 2,272 (16,00), 2,579 (2,68), 2,599 (2,22), 2,634 (0,56), 2,677 (0,55), 2,696 (0,79), 2,709 (0,88), 2,726 (0,50), 3,649 (0,48), 3,660 (0,84), 3,678 (0,82), 3,699 (0,51), 3,710 (1,60), 3,744 (1,61), 3,755 (0,54), 3,775 (0,85), 3,785 (0,45), 3,794 (0,86), 3,805 (0,51), 3,942 (0,45), 3,960 (0,52), 4,010 (0,86), 4,055 (1,96), 4,072 (0,56), 4,090 (0,43), 4,127 (1,81), 4,172 (0,85), 4,687 (0,72), 4,699 (1,44), 4,711 (0,88), 4,750 (6,83), 4,914 (0,54), 4,927 (0,90), 4,938 (0,57), 7,102 (0,98), 7,109 (0,75), 7,124 (14,74), 7,147 (0,92).

Приклад 120

(5RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



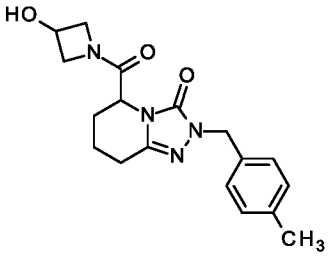
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із гідрохлоридом азетидин-3-олу (60,1 мг, 548 мкмоль) закладали у ДМФ (1,7 мл) і піридин (330 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 143 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,91), 0,008 (0,71), 1,696 (1,30), 1,706 (1,24), 1,889 (0,47), 1,902 (0,46), 1,913 (0,67), 1,925 (1,00), 1,967 (0,52), 1,980 (0,70), 1,992 (0,73), 2,001 (0,62), 2,270 (16,00), 2,522 (1,16), 2,570 (1,78), 2,582 (0,90), 2,612 (0,63), 3,598 (0,60), 3,617 (0,66), 3,624 (0,70), 3,636 (0,52), 3,648 (0,55), 3,661 (0,60), 3,673 (0,54), 3,917 (0,67), 3,928 (0,77), 4,018 (0,89), 4,032 (1,30), 4,042 (1,18), 4,056 (1,06), 4,103 (0,45), 4,118 (0,53), 4,129 (0,47), 4,144 (0,44), 4,328 (0,49), 4,348 (0,81), 4,368 (0,51), 4,481 (1,32), 4,495 (2,40), 4,504 (2,75), 4,518 (1,96), 4,740 (5,20), 4,745 (4,96), 5,800 (0,90), 7,103 (0,67), 7,123 (13,53), 7,143 (0,69).

Приклад 121

(5RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат) розділяли методом надкритичної флюїдної хроматографії на хіральній фазі (НФХ) [підготовка проби: 115 мг розчиняли у 15 мл метанолу, об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: CO_2/метанол 80:20; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 57,4 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 46,4 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

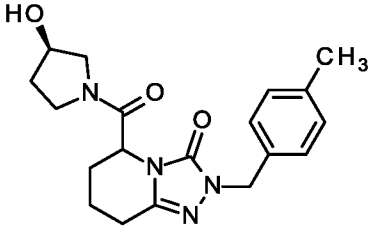
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі (НФХ): R_t = 2,0 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralcel® AD 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/метанол 80:20; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 343 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,696 (1,41), 1,706 (1,35), 1,889 (0,50), 1,901 (0,50), 1,913 (0,71), 1,925 (1,07), 1,980 (0,74), 1,992 (0,78), 2,002 (0,68), 2,270 (16,00), 2,522 (1,52), 2,570 (1,94), 2,583 (1,02), 2,599 (0,46), 2,612 (0,69), 3,598 (0,65), 3,616 (0,70), 3,624 (0,74), 3,634 (0,56), 3,647 (0,59), 3,660 (0,63), 3,673 (0,57), 3,917 (0,71), 3,928 (0,83), 4,018 (0,95), 4,032 (1,37), 4,042 (1,26), 4,056 (1,11), 4,103 (0,46), 4,118 (0,56), 4,129 (0,51), 4,144 (0,49), 4,328 (0,51), 4,348 (0,85), 4,368 (0,55), 4,496 (2,50), 4,504 (3,04), 4,518 (2,20), 4,740 (5,50), 4,745 (5,33), 5,801 (3,34), 7,103 (0,68), 7,123 (13,86).

Приклад 122

(5RS)-5-{[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (91 мкл, 520 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-піролідин-3-олу (38,7 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,1 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,58), 0,008 (0,62), 1,649 (0,52), 1,662 (0,50),

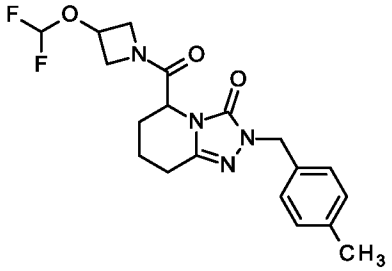
1,675 (0,55), 1,689 (0,69), 1,701 (0,85), 1,714 (1,02), 1,721 (1,03), 1,730 (0,92), 1,743 (0,71), 1,754 (0,61), 1,762 (0,56), 1,848 (0,52), 1,859 (0,74), 1,870 (0,56), 1,880 (0,78), 1,891 (0,73), 1,902 (0,55), 1,940 (0,57), 1,971 (1,66), 1,977 (1,57), 1,996 (0,91), 2,003 (0,74), 2,010 (0,72), 2,017 (0,69), 2,027 (0,62), 2,037 (0,43), 2,045 (0,47), 2,052 (0,40), 2,272 (16,00), 2,478 (0,56), 2,518 (1,68), 2,557 (0,61), 2,569 (0,78), 2,582 (1,40), 2,593 (0,73), 2,624 (0,54), 3,199 (0,79), 3,230 (1,12), 3,361 (1,13), 3,372 (1,78), 3,390 (1,59), 3,413 (0,60), 3,454 (0,53), 3,481 (0,81), 3,544 (0,72), 3,560 (1,02), 3,568 (1,26), 3,584 (0,76), 3,595 (0,51), 3,735 (0,41), 3,755 (0,62), 4,264 (0,76), 4,358 (0,65), 4,699 (0,78), 4,708 (0,78), 4,714 (0,96), 4,723 (0,76), 4,741 (4,48), 4,746 (5,17), 4,770 (0,77), 4,779 (0,99), 4,786 (1,01), 4,794 (0,71), 4,956 (0,76), 5,077 (0,89), 5,085 (0,87), 7,102 (0,70), 7,124 (15,25), 7,145 (0,84).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Приклад 123

(5RS)-5-{[3-(дифторметокси)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



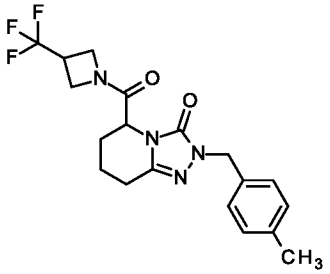
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із 3-(дифторметокси)азетидином (67,5 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензотриазолу-1-іл)-N,N,N′,N′-тетра-метилуронію (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,3 мг (13 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,44), 1,701 (1,79), 1,714 (1,40), 1,941 (0,73), 2,003 (0,73), 2,017 (0,62), 2,271 (16,00), 2,327 (0,48), 2,366 (0,48), 2,518 (2,87), 2,559 (1,81), 2,573 (1,95), 2,587 (0,96), 2,602 (0,45), 2,615 (0,71), 2,670 (0,52), 2,710 (0,51), 3,701 (1,17), 3,840 (0,45), 3,858 (0,92), 3,867 (0,93), 3,885 (0,56), 3,895 (0,52), 4,175 (0,85), 4,189 (0,83), 4,201 (0,93), 4,253 (0,42), 4,271 (0,51), 4,281 (0,47), 4,300 (0,73), 4,327 (0,54), 4,336 (0,52), 4,530 (1,75), 4,553 (0,42), 4,651 (0,41), 4,669 (0,55), 4,691 (0,42), 4,746 (6,96), 4,774 (0,68), 5,004 (0,62), 5,050 (0,56), 6,587 (0,54), 6,600 (0,58), 6,773 (1,10), 6,786 (1,21), 6,960 (0,54), 6,972 (0,58), 7,105 (0,65), 7,126 (14,23).

Приклад 124

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-{[3-(трифторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із гідрохлоридом 3-(трифторметил)азетидину (92,8 мг, 574 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (208 мг, 548 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали

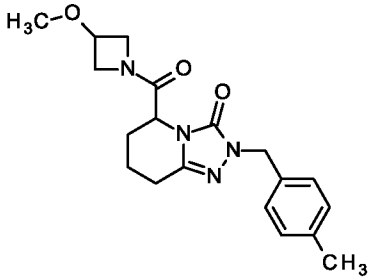
методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 139 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,694 (1,05), 1,707 (1,44), 1,720 (1,08), 2,003 (0,41), 2,014 (0,44), 2,027 (0,47), 2,271 (12,27), 2,501 (8,74), 2,567 (0,81), 2,575 (0,93), 3,845 (0,41), 3,871 (0,47), 3,934 (0,49), 3,948 (0,43), 4,081 (0,45), 4,105 (0,66), 4,160 (0,44), 4,184 (0,67), 4,207 (0,70), 4,219 (0,41), 4,230 (0,45), 4,386 (0,53), 4,401 (0,48), 4,430 (0,50), 4,453 (0,73), 4,522 (0,44), 4,536 (0,73), 4,548 (0,83), 4,560 (0,69), 4,572 (0,48), 4,584 (0,42), 4,607 (0,74), 4,750 (5,64), 7,104 (0,48), 7,125 (16,00), 7,147 (0,48).

Приклад 125

(5RS)-5-[(3-метоксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



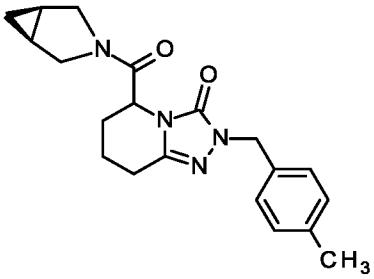
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із 3-метоксіазетидином (47,8 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 123 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,40), 0,008 (1,18), 1,674 (0,74), 1,686 (1,12), 1,697 (1,34), 1,928 (0,77), 1,989 (0,59), 1,999 (0,64), 2,024 (0,45), 2,270 (14,99), 2,522 (1,34), 2,571 (1,48), 2,584 (0,75), 2,613 (0,47), 3,223 (14,06), 3,663 (0,43), 3,671 (0,43), 3,688 (0,50), 3,700 (0,80), 3,712 (0,47), 3,729 (0,51), 3,737 (0,51), 4,007 (0,82), 4,027 (0,89), 4,051 (0,44), 4,087 (0,43), 4,104 (0,57), 4,115 (0,77), 4,128 (0,73), 4,148 (0,57), 4,216 (0,43), 4,226 (0,61), 4,242 (0,49), 4,252 (0,47), 4,259 (0,44), 4,269 (0,62), 4,341 (0,53), 4,364 (0,53), 4,509 (1,78), 4,525 (0,92), 4,742 (6,60), 7,102 (0,59), 7,124 (16,00), 7,145 (0,52).

Приклад 126

(5RS)-5-[(цис)-3-азабіцикло[3,1,0]hex-3-іл-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із гідрохлоридом (цис)-3-азабіцикло-[3,1,0]гексану (65,6 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметил-уронійгексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 133 мг

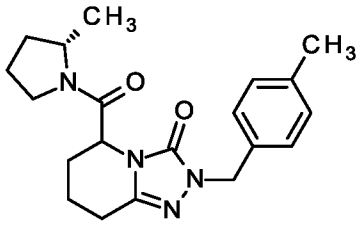
(72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,049 (0,40), 0,060 (1,02), 0,071 (1,06), 0,081 (0,51), 0,096 (0,86), 0,107 (0,86), 0,689 (0,74), 0,701 (0,76), 0,707 (0,73), 0,713 (0,71), 0,725 (0,66), 1,515 (0,51), 1,524 (0,73), 1,534 (0,65), 1,543 (0,64), 1,550 (0,53), 1,559 (0,62), 1,568 (0,49), 1,612 (0,56), 1,621 (0,73), 1,630 (0,94), 1,639 (0,89), 1,649 (0,99), 1,659 (1,14), 1,674 (1,73), 1,684 (1,79), 1,695 (1,24), 1,922 (0,50), 1,935 (0,45), 1,976 (0,46), 1,994 (0,46), 2,002 (0,51), 2,019 (0,42), 2,270 (16,00), 2,518 (1,36), 2,559 (1,36), 2,571 (0,70), 2,601 (0,44), 3,203 (0,62), 3,214 (0,65), 3,232 (0,74), 3,243 (0,72), 3,335 (1,10), 3,346 (0,84), 3,497 (1,56), 3,526 (1,22), 3,533 (0,66), 3,544 (0,63), 3,560 (0,73), 3,570 (0,68), 3,659 (2,48), 3,667 (1,15), 3,692 (1,81), 3,722 (1,49), 3,840 (1,36), 3,867 (1,16), 4,618 (0,59), 4,627 (0,72), 4,633 (0,74), 4,643 (0,58), 4,679 (0,57), 4,718 (2,71), 4,729 (2,94), 4,738 (4,39), 4,778 (0,70), 7,094 (1,14), 7,116 (9,92), 7,121 (9,92), 7,142 (1,16).

Приклад 127

2-(4-метилбензил)- (5RS)-{[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,5 мл) і ДМФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (2S)-2-метилпіролідин (26,7 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 56,3 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

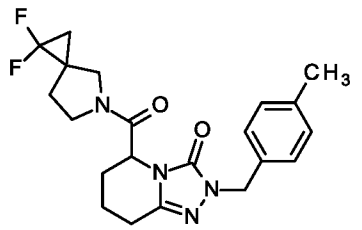
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,083 (4,23), 1,098 (4,29), 1,166 (1,19), 1,182 (1,20), 1,515 (0,43), 1,522 (0,45), 1,544 (0,43), 1,676 (0,49), 1,688 (0,88), 1,702 (1,05), 1,718 (0,90), 1,730 (0,42), 1,862 (0,51), 1,870 (0,56), 1,887 (0,78), 1,905 (1,14), 1,924 (0,88), 1,939 (1,13), 1,950 (1,08), 1,969 (0,74), 1,995 (0,83), 2,015 (0,71), 2,031 (0,56), 2,270 (12,19), 2,524 (0,87), 2,569 (1,14), 2,581 (0,54), 3,432 (0,49), 3,456 (0,49), 3,669 (0,44), 3,676 (0,51), 3,992 (0,54), 4,669 (0,86), 4,679 (1,59), 4,684 (0,95), 4,694 (0,68), 4,706 (0,71), 4,717 (1,84), 4,746 (0,81), 4,777 (1,77), 4,816 (0,82), 7,122 (16,00).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

2-(4-метилбензил)-(5S)-{[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Приклад 128

(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2,4]гепт-5-ил]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (200 мг, 696 мкмоль) закладали у дихлорметан (4,0 мл) і ДМФ (8,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (343 мг, 905 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (320 мкл, 1,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3RS)-

1,1-дифтор-5-азаспіро[2,4]гептану (142 мг, 835 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 218 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

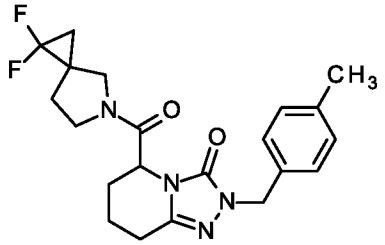
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,27), 1,069 (0,81), 1,159 (0,77), 1,601 (0,42), 1,614 (0,52), 1,648 (1,24), 1,668 (1,35), 1,694 (1,64), 1,710 (1,47), 2,008 (1,15), 2,099 (0,56), 2,115 (0,57), 2,161 (0,53), 2,271 (15,89), 2,572 (0,75), 2,584 (1,31), 2,625 (0,49), 3,455 (1,29), 3,497 (0,60), 3,552 (0,59), 3,582 (0,47), 3,640 (0,47), 3,666 (0,52), 3,718 (0,52), 3,751 (0,73), 3,764 (0,69), 3,805 (0,46), 4,710 (0,65), 4,719 (0,61), 4,742 (3,92), 4,794 (0,69), 7,101 (0,69), 7,125 (16,00), 7,146 (0,68). (діастереомерна суміш)

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2,4]гепт-5-ил]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

Приклад 129

(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2,4]гепт-5-ил]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS)-{[(3RS)-1,1-дифтор-5-азаспіро[2,4]гепт-5-ил]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 210 мг розчиняли у 4 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,2 мл; колонка: Daicel Chiralpak® ID 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: метил трет-бутиловий етер/ацетонітрил 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 99,0 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 101,0 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

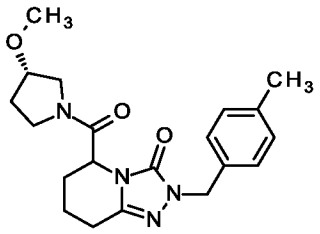
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 10,49 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID 250 x 4,6 мм; розчинник: метил трет-бутиловий етер/ацетонітрил 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,53), 0,008 (1,55), 1,604 (0,44), 1,617 (0,64), 1,637 (0,89), 1,654 (1,26), 1,669 (1,51), 1,689 (1,60), 1,702 (1,64), 1,710 (1,61), 1,721 (1,32), 2,008 (1,66), 2,025 (1,55), 2,051 (0,73), 2,070 (0,51), 2,084 (0,52), 2,102 (0,51), 2,115 (0,48), 2,165 (0,55), 2,181 (0,52), 2,272 (15,03), 2,561 (0,81), 2,572 (0,83), 2,584 (1,54), 2,596 (0,83), 2,626 (0,57), 3,455 (2,27), 3,478 (0,59), 3,486 (0,60), 3,497 (1,15), 3,515 (0,61), 3,640 (0,76), 3,647 (0,80), 3,665 (0,96), 3,804 (0,82), 3,831 (0,61), 3,881 (0,48), 3,895 (0,42), 4,710 (0,54), 4,725 (0,81), 4,743 (5,21), 4,750 (2,79), 4,783 (0,76), 4,798 (0,93), 4,808 (0,62), 7,101 (0,75), 7,123 (16,00), 7,147 (0,72).

Приклад 130

(5RS)-{[(3S)-3-метоксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (3,1 мл) і дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-

бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-метоксипіролідину (43,1 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,8 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

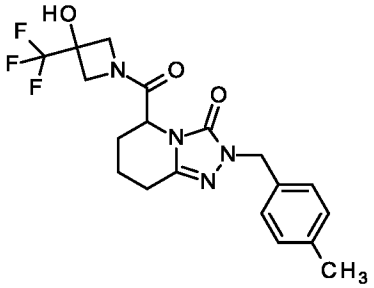
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,98), 0,008 (2,66), 1,644 (0,58), 1,656 (0,64), 1,668 (0,67), 1,702 (0,97), 1,712 (0,97), 1,723 (0,75), 1,860 (0,43), 1,884 (0,68), 1,894 (0,70), 1,906 (0,55), 1,918 (0,89), 1,931 (0,91), 1,940 (0,92), 1,981 (1,60), 1,993 (1,41), 2,003 (1,20), 2,017 (0,89), 2,038 (0,66), 2,065 (0,57), 2,272 (16,00), 2,567 (0,89), 2,578 (1,51), 2,590 (0,88), 2,621 (0,54), 3,235 (12,99), 3,269 (13,24), 3,362 (1,64), 3,384 (0,55), 3,392 (0,75), 3,405 (1,07), 3,416 (1,20), 3,438 (0,53), 3,449 (0,86), 3,455 (0,70), 3,473 (0,65), 3,556 (0,51), 3,567 (0,57), 3,585 (0,78), 3,596 (0,75), 3,709 (0,94), 3,737 (0,69), 3,768 (0,42), 3,787 (0,61), 3,956 (0,89), 4,044 (0,83), 4,742 (6,80), 4,765 (0,83), 4,779 (1,64), 4,788 (1,54), 4,797 (0,73), 7,100 (0,86), 7,123 (14,91), 7,145 (0,90).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-{[(3S)-3-метоксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 131

(5RS)-{[3-гідрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



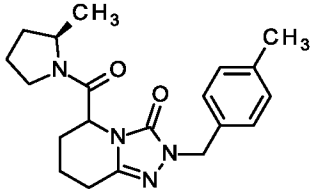
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із гідрохлоридом 3-(трифторметил)-азетидин-3-олу (97,3 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 147 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,49), 0,008 (0,45), 1,704 (1,35), 1,715 (1,20), 2,019 (0,55), 2,027 (0,58), 2,036 (0,57), 2,271 (16,00), 2,518 (0,75), 2,567 (1,09), 2,575 (1,21), 2,587 (1,01), 2,598 (0,45), 3,857 (0,57), 3,885 (0,67), 3,933 (0,61), 3,961 (0,86), 4,081 (1,14), 4,108 (0,81), 4,164 (0,94), 4,192 (1,19), 4,222 (0,65), 4,351 (0,56), 4,376 (0,89), 4,454 (1,17), 4,479 (0,74), 4,558 (0,60), 4,573 (0,90), 4,585 (0,67), 4,593 (0,61), 4,609 (0,77), 4,621 (1,19), 4,647 (0,77), 4,741 (2,29), 4,747 (2,82), 4,754 (4,40), 7,103 (0,62), 7,125 (13,60), 7,145 (0,56), 7,545 (1,60).

Приклад 132

(5RS)-2-(4-метилбензил)-{[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,3 мл) і ДМФ

(2,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)-метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (2R)-2-метилпіролідин (26,7 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,4 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

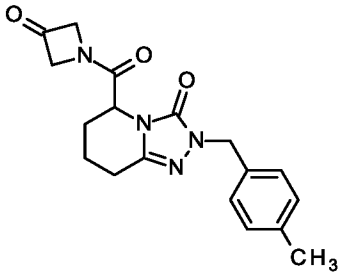
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,50), 0,008 (1,44), 1,057 (6,00), 1,073 (6,07), 1,265 (2,61), 1,281 (2,63), 1,497 (0,42), 1,508 (0,57), 1,517 (0,66), 1,526 (0,56), 1,650 (0,63), 1,659 (0,58), 1,679 (0,60), 1,694 (0,82), 1,714 (1,10), 1,724 (0,98), 1,859 (0,74), 1,870 (0,72), 1,876 (0,73), 1,886 (0,73), 1,897 (1,06), 1,915 (1,11), 1,924 (0,87), 1,933 (1,01), 1,945 (1,27), 1,963 (1,63), 1,977 (1,11), 1,997 (0,92), 2,005 (0,85), 2,015 (0,70), 2,025 (0,74), 2,033 (0,69), 2,042 (0,64), 2,062 (0,48), 2,272 (16,00), 2,583 (1,13), 2,595 (0,65), 2,625 (0,44), 3,247 (0,43), 3,379 (0,41), 3,516 (0,46), 3,523 (0,68), 3,541 (0,68), 3,552 (0,42), 3,566 (0,43), 3,584 (0,85), 3,602 (0,48), 3,609 (0,46), 4,022 (0,62), 4,030 (0,60), 4,038 (0,47), 4,107 (0,46), 4,691 (0,89), 4,700 (1,13), 4,707 (1,26), 4,715 (1,20), 4,739 (6,57), 7,099 (1,02), 7,120 (11,38), 7,124 (11,23), 7,145 (0,99).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-(4-метилбензил)-{[(2R)-2-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 133

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(3-оксоазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



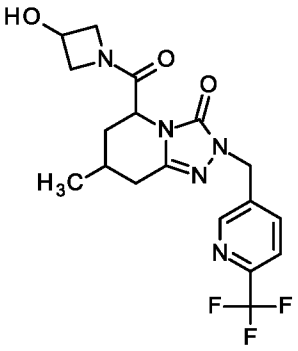
(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (150 мг, 522 мкмоль) із азетидин-3-оном (39,0 мг, 548 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (218 мг, 574 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 72,2 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,710 (0,41), 1,721 (0,65), 1,731 (0,63), 1,743 (0,59), 2,059 (0,86), 2,072 (1,04), 2,085 (0,67), 2,271 (10,99), 2,517 (0,67), 2,559 (0,57), 2,590 (0,46), 2,603 (0,95), 2,616 (0,48), 4,662 (0,54), 4,675 (1,04), 4,688 (0,55), 4,743 (0,87), 4,758 (4,04), 4,766 (1,64), 7,128 (16,00).

Приклад 134

(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



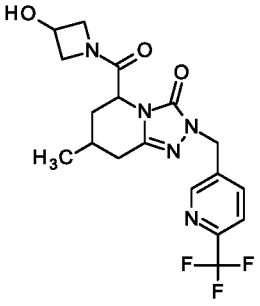
(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 281 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,0 мл) і ДМФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (138 мг, 365 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (36,9 мг, 337 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 85,4 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,42), 0,008 (2,61), 1,010 (8,92), 1,020 (11,30), 1,026 (11,21), 1,036 (9,74), 1,308 (0,59), 1,339 (1,81), 1,370 (2,83), 1,400 (2,12), 1,433 (0,76), 1,876 (1,61), 2,142 (3,55), 2,174 (4,35), 2,206 (1,62), 2,213 (1,69), 2,327 (0,64), 2,366 (0,41), 2,622 (2,64), 2,669 (2,68), 2,690 (0,68), 2,710 (0,45), 2,731 (6,01), 2,890 (7,03), 3,578 (1,58), 3,585 (1,51), 3,604 (1,66), 3,643 (1,32), 3,655 (1,35), 3,668 (1,47), 3,680 (1,39), 3,903 (1,92), 3,914 (1,76), 4,002 (1,25), 4,021 (1,65), 4,045 (2,41), 4,058 (1,45), 4,067 (1,50), 4,079 (1,42), 4,112 (1,16), 4,126 (1,43), 4,137 (1,26), 4,153 (1,15), 4,325 (1,22), 4,344 (2,16), 4,355 (1,88), 4,370 (3,12), 4,387 (2,44), 4,398 (2,75), 4,414 (1,49), 4,507 (4,97), 4,521 (3,48), 4,986 (16,00), 5,754 (1,00), 5,779 (4,75), 5,793 (4,89), 7,899 (1,61), 7,919 (11,72), 7,951 (1,52), 8,669 (7,52).

Приклад 135

(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 80 мг розчиняли у 4 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 32,0 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 35,0 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 5,13 хв., д.н. = 95 % [колонка: Daicel Chiralcel® IAC 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

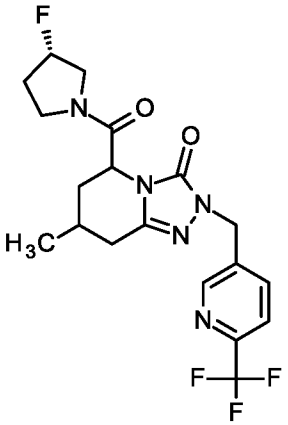
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,63 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,005 (0,61), 1,011 (8,14), 1,022 (16,00), 1,033 (8,42), 1,320 (0,60), 1,340 (1,30), 1,354 (0,89), 1,361 (1,38), 1,374 (1,45), 1,381 (0,86), 1,394 (1,38), 1,414

(0,70), 1,872 (1,32), 1,876 (1,34), 2,136 (1,59), 2,142 (1,78), 2,148 (2,62), 2,156 (2,85), 2,168 (2,59), 2,176 (2,80), 2,183 (1,75), 2,195 (1,42), 2,203 (1,39), 2,517 (0,80), 2,521 (0,80), 2,524 (0,64), 2,615 (0,44), 2,630 (2,25), 2,633 (2,12), 2,654 (2,01), 2,657 (2,01), 2,660 (1,79), 3,584 (1,49), 3,589 (1,37), 3,601 (1,52), 3,607 (1,32), 3,649 (1,18), 3,657 (1,22), 3,666 (1,31), 3,674 (1,27), 3,907 (1,65), 3,915 (1,54), 4,011 (1,14), 4,023 (1,42), 4,027 (1,24), 4,040 (1,18), 4,051 (1,14), 4,059 (1,27), 4,066 (1,30), 4,074 (1,23), 4,119 (1,10), 4,129 (1,22), 4,135 (1,21), 4,147 (1,04), 4,335 (1,09), 4,347 (1,87), 4,363 (2,11), 4,373 (1,76), 4,381 (3,04), 4,391 (3,07), 4,399 (1,69), 4,410 (1,48), 4,496 (2,30), 4,507 (4,00), 4,518 (2,41), 4,531 (0,73), 4,986 (10,70), 4,991 (10,02), 5,802 (6,92), 5,812 (6,99), 7,905 (1,16), 7,911 (1,30), 7,919 (6,21), 7,924 (8,62), 8,671 (4,90).

Приклад 136

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



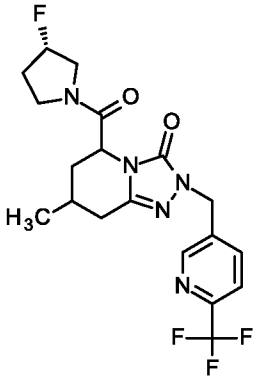
(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 281 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,0 мл) і ДМФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (138 мг, 365 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (42,3 мг, 337 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 93,0 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,36), 0,008 (4,13), 0,146 (0,54), 1,019 (5,78), 1,027 (14,45), 1,035 (7,38), 1,043 (14,30), 1,303 (0,65), 1,333 (1,76), 1,363 (2,31), 1,392 (1,65), 1,411 (0,81), 1,894 (1,42), 2,092 (1,16), 2,115 (1,14), 2,150 (3,60), 2,181 (2,75), 2,191 (3,83), 2,222 (4,36), 2,250 (2,41), 2,328 (0,92), 2,366 (0,52), 2,645 (2,55), 2,680 (2,36), 2,710 (0,54), 3,340 (0,76), 3,353 (0,71), 3,370 (0,92), 3,381 (0,80), 3,408 (0,50), 3,496 (0,64), 3,505 (0,60), 3,550 (1,42), 3,584 (1,94), 3,611 (1,31), 3,648 (1,20), 3,685 (1,45), 3,743 (0,52), 3,759 (0,86), 3,784 (1,49), 3,823 (1,07), 3,888 (1,62), 3,927 (1,07), 3,951 (1,11), 3,988 (0,54), 4,021 (0,40), 4,576 (0,71), 4,592 (0,89), 4,603 (0,84), 4,618 (0,72), 4,641 (0,87), 4,657 (1,35), 4,668 (1,09), 4,674 (0,99), 4,685 (1,27), 4,702 (0,70), 4,722 (0,84), 4,737 (1,00), 4,749 (1,01), 4,764 (0,85), 4,984 (16,00), 5,268 (0,89), 5,340 (0,62), 5,391 (1,04), 5,474 (0,61), 5,513 (0,60), 7,899 (1,19), 7,918 (15,34), 7,942 (0,74), 8,134 (0,60), 8,664 (7,69). (діастереомерна суміш)

Приклад 137

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 87 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,1 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 215 нм]. Після розділення відокремили 30,1 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 37,4 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

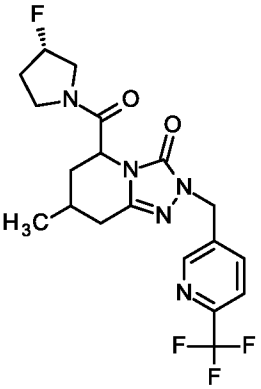
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,07 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,862 (0,42), 1,021 (8,42), 1,030 (11,85), 1,033 (10,67), 1,043 (9,64), 1,236 (0,53), 1,312 (0,68), 1,336 (1,44), 1,363 (2,05), 1,390 (1,65), 1,414 (0,83), 1,896 (1,37), 1,968 (0,43), 1,990 (0,47), 2,055 (0,44), 2,080 (0,57), 2,103 (1,00), 2,116 (0,94), 2,138 (1,19), 2,159 (2,57), 2,184 (2,56), 2,192 (2,90), 2,214 (3,67), 2,240 (2,57), 2,252 (2,56), 2,278 (1,16), 2,648 (2,43), 2,681 (2,11), 3,333 (1,13), 3,347 (1,49), 3,356 (2,24), 3,370 (2,60), 3,379 (2,36), 3,392 (2,36), 3,467 (0,90), 3,474 (0,87), 3,496 (1,25), 3,503 (1,23), 3,558 (2,68), 3,574 (3,46), 3,580 (3,36), 3,607 (2,29), 3,635 (0,61), 3,701 (0,58), 3,708 (0,66), 3,726 (0,80), 3,733 (0,69), 3,778 (0,56), 3,785 (0,59), 3,803 (0,74), 3,810 (0,68), 3,932 (1,39), 3,949 (2,22), 3,967 (1,42), 3,987 (0,98), 4,012 (0,73), 4,665 (1,30), 4,677 (1,47), 4,686 (1,41), 4,698 (1,25), 4,727 (1,56), 4,739 (1,77), 4,748 (1,71), 4,761 (1,51), 4,986 (16,00), 5,289 (1,44), 5,354 (1,14), 5,394 (1,40), 5,460 (1,13), 7,902 (1,50), 7,918 (12,17), 7,940 (0,91), 8,665 (6,94).

Приклад 138

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 87 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,1 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 215 нм]. Після розділення відокремили 30,1 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 37,4 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 2:

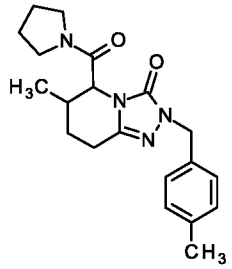
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,43 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,847 (0,50), 0,861 (0,56), 1,028 (15,91), 1,041 (16,00), 1,056 (0,79), 1,088 (0,43), 1,101 (0,58), 1,235 (0,87), 1,314 (0,86), 1,336 (1,78), 1,360 (2,56), 1,384 (1,62), 1,406 (0,75), 1,896 (1,43), 1,908 (1,51), 1,963 (0,52), 1,984 (0,55), 2,048 (0,49), 2,070 (0,63), 2,109 (0,83), 2,122 (1,06), 2,158 (3,53), 2,182 (3,07), 2,190 (3,79), 2,214 (3,63), 2,233 (1,72), 2,259 (1,72), 2,273 (1,57), 2,286 (1,33), 2,300 (1,19), 2,313 (0,87), 2,645 (2,47), 2,649 (2,45), 2,677 (2,20), 2,681 (2,08), 3,273 (1,17), 3,288 (1,58), 3,296 (2,22), 3,311 (2,69), 3,319 (2,69), 3,333 (3,51), 3,347 (3,48), 3,387 (2,00), 3,394 (1,81), 3,415 (1,45), 3,423 (1,35), 3,434 (0,69), 3,448 (0,59), 3,465 (0,88), 3,472 (0,89), 3,493 (1,06), 3,501 (0,98), 3,639 (0,74), 3,653 (1,90), 3,658 (1,96), 3,673 (2,34), 3,682 (1,99), 3,694 (2,41), 3,703 (1,33), 3,714 (1,05), 3,733 (0,91), 3,765 (1,34), 3,782 (2,43), 3,801 (1,78), 3,831 (1,27), 3,855 (0,63), 3,880 (2,40), 4,581 (1,40), 4,594 (1,59), 4,603 (1,53), 4,615 (1,36), 4,646 (1,58), 4,658 (1,80), 4,668 (1,73), 4,680 (1,53), 4,982 (14,44), 5,273 (1,35), 5,379 (1,41), 5,387 (1,38), 5,394 (1,28), 5,500 (1,11), 7,901 (1,80), 7,916 (12,89), 7,940 (0,85), 8,664 (6,94).

Приклад 139

(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,6RS)-6-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш) (95,0 мг, 315 мкмоль) із піролідином (28 мкл, 330 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронійгексафторфосфат (132 мг, 347 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і безпосередньо піддавали розділенню методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 35 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 10 мг ізомера 1, який був елюйований першим, і 11 мг ізомера 2, який був елюйований другим.

Ізомер 2:

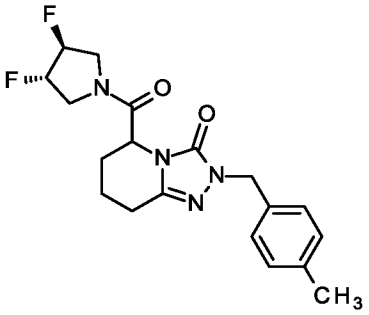
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 12,49 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 40:60; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 0,99 (д, 3H), 1,49-1,62 (м, 1H), 1,70-1,84 (м, 2H), 1,84-2,10 (м, 3H), 2,20 (dtd, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,55-2,60 (м, 1H), 2,62-2,71 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,32-3,39 (м, 1H), 3,41-3,41 (м, 1H), 3,57 (дт, 1H), 3,77 (дт, 1H), 4,62-4,83 (м, 3H), 7,07-7,19 (м, 4H).

Приклад 140

(5RS)-5-{[(3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (75,0 мг, 261 мкмоль) закладали у ДМФ (2,0 мл) і дихлорметан (1,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (129 мг, 339 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S,4S)-3,4-дифторпіролідину (45,0 мг, 313 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,7 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

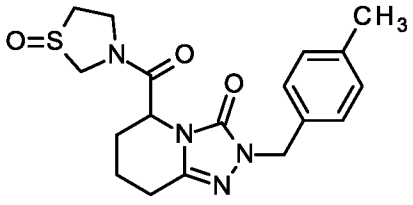
^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,624 (0,44), 1,629 (0,48), 1,632 (0,47), 1,637 (0,44), 1,642 (0,54), 1,646 (0,55), 1,651 (0,53), 1,722 (0,68), 1,729 (0,74), 1,738 (0,57), 1,744 (0,43), 1,952 (0,45), 1,957 (0,48), 1,962 (0,44), 1,969 (0,54), 1,976 (0,78), 1,980 (0,81), 1,985 (0,70), 2,022 (0,42), 2,027 (0,51), 2,032 (0,49), 2,037 (0,60), 2,040 (0,52), 2,045 (0,67), 2,051 (0,69), 2,056 (0,65), 2,273 (16,00), 2,518 (0,67), 2,563 (0,77), 2,584 (0,76), 2,592 (1,47), 2,600 (0,80), 2,612 (0,47), 2,620 (0,70), 3,647 (2,34), 3,697 (1,29), 3,706 (0,58), 3,711 (0,90), 3,716 (0,50), 3,830 (0,50), 3,853 (0,57), 3,899 (0,49), 3,922 (0,57), 4,152 (0,84), 4,175 (0,78), 4,195 (0,88), 4,217 (0,74), 4,749 (5,23), 4,752 (5,07), 4,873 (1,32), 4,879 (1,49), 4,883 (1,59), 4,890 (1,27), 5,336 (0,63), 5,346 (0,57), 5,429 (0,99), 5,516 (0,64), 7,109 (1,69), 7,123 (9,34), 7,129 (8,38), 7,143 (1,51).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он

Приклад 141

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1) (80,0 мг, 223 мкмоль) закладали у дихлорметан (3,0 мл) і змішували із 3-хлорбензолкарбопероксокислотою (55,0 мг, чистота 70 %, 223 мкмоль). Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі змішували із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,0 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,627 (0,41), 1,740 (0,62), 1,762 (0,45), 1,987 (0,63), 1,995 (0,76), 2,004 (0,69), 2,022 (0,56), 2,084 (0,42), 2,274 (16,00), 2,514 (0,79), 2,518 (0,79), 2,521 (0,60), 2,568 (0,47), 2,591 (0,73), 2,599 (1,07), 2,634 (0,57), 3,058 (0,50), 3,077 (0,45), 3,097 (0,45), 3,125 (0,46), 3,175 (0,50), 3,262 (0,59), 3,274 (0,75), 3,966 (0,48), 3,974 (0,70), 3,987 (0,64), 3,994 (0,60), 4,088 (0,42), 4,109 (0,64), 4,121 (0,44), 4,287 (0,64), 4,308 (0,49), 4,313 (0,64), 4,342 (0,74), 4,368 (0,88), 4,421 (0,66), 4,446 (0,72), 4,489 (0,59), 4,513 (0,64), 4,610 (0,76), 4,614 (0,82), 4,636

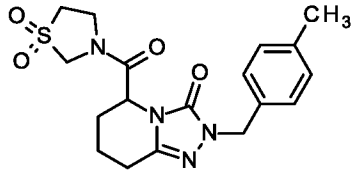
(0,60), 4,640 (0,66), 4,755 (5,93), 4,859 (0,41), 4,864 (0,49), 4,983 (0,64), 4,995 (0,55), 5,002 (0,52), 5,008 (0,55), 5,016 (0,87), 5,020 (0,92), 5,045 (0,78), 5,753 (0,47), 7,105 (0,99), 7,122 (5,96), 7,130 (11,47), 7,145 (0,98). (суміш діастерео-мерів)

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

Приклад 142

(5RS)-5-[(1,1-діоксидо-1,3-тіазолідин-3-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 1) (32,0 мг, 89,3 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,4 мл) і змішували із 3-хлорбензолкарбопероксокислотою (77,0 мг, чистота 70 %, 312 мкмоль). Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі змішували із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,5 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

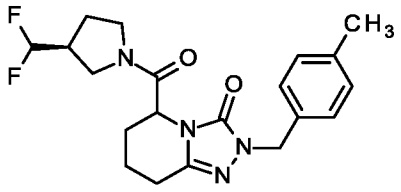
^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,583 (0,40), 1,730 (0,58), 1,741 (0,60), 1,962 (0,42), 1,990 (0,89), 1,996 (0,83), 2,015 (0,42), 2,272 (16,00), 2,514 (0,74), 2,518 (0,59), 2,521 (0,48), 2,558 (0,75), 2,569 (0,62), 2,595 (1,12), 2,628 (0,49), 3,423 (0,53), 3,439 (0,95), 3,449 (0,62), 3,455 (0,75), 3,461 (0,76), 3,476 (0,70), 3,580 (0,60), 3,593 (1,14), 3,607 (0,63), 3,850 (0,41), 3,859 (0,62), 3,874 (1,06), 3,884 (0,72), 3,889 (0,69), 3,896 (0,71), 3,901 (0,67), 3,912 (0,60), 4,158 (0,41), 4,247 (0,41), 4,470 (0,46), 4,495 (0,88), 4,544 (0,89), 4,569 (0,47), 4,755 (8,51), 4,844 (1,10), 4,868 (2,16), 4,874 (0,98), 4,880 (0,97), 4,886 (0,71), 4,982 (1,43), 5,006 (1,07), 5,020 (0,41), 5,027 (0,47), 5,032 (0,47), 5,752 (4,50), 7,105 (1,46), 7,122 (9,73), 7,127 (9,02), 7,144 (1,29).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-[(1,1-діоксидо-1,3-тіазолідин-3-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Приклад 143

(5RS)-5-{[(3S)-3-(дифторметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-(дифторметил)піролідину (65,8 мг, 418 мкмоль) і перемішу-вали реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 78,6 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,665 (0,43), 1,676 (0,55), 1,709 (1,13), 1,829 (0,41), 1,934 (0,46), 1,943 (0,53), 1,950 (0,75), 1,959 (0,76), 1,984 (0,90), 1,994 (0,95), 2,005 (0,70), 2,013

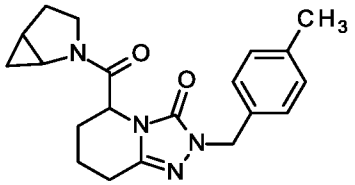
(0,90), 2,026 (0,70), 2,034 (0,69), 2,041 (0,55), 2,046 (0,49), 2,053 (0,41), 2,115 (0,44), 2,271 (16,00), 2,517 (1,18), 2,574 (0,72), 2,583 (1,40), 2,593 (0,75), 2,617 (0,64), 3,270 (0,49), 3,286 (0,47), 3,295 (0,60), 3,341 (0,43), 3,437 (0,44), 3,454 (0,41), 3,479 (0,49), 3,516 (0,79), 3,533 (0,62), 3,542 (0,59), 3,610 (0,48), 3,647 (0,44), 4,707 (0,48), 4,715 (0,44), 4,722 (0,57), 4,728 (0,96), 4,738 (3,89), 4,745 (3,45), 4,760 (0,44), 4,775 (0,87), 4,780 (0,80), 4,787 (0,40), 6,130 (0,51), 6,139 (0,54), 6,162 (0,52), 7,104 (1,25), 7,120 (10,70), 7,125 (10,23), 7,141 (1,15).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3S)-3-(дифторметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 144

(5RS)-5-[(цис)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль закладали) у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид цис-2-азабіцикло[3,1,0]гексану (рацемат) (49,9 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 92,9 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

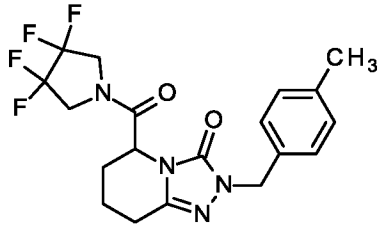
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,618 (0,56), 0,623 (0,56), 0,628 (0,79), 0,633 (0,69), 0,639 (0,64), 0,644 (0,61), 0,650 (0,49), 0,654 (0,45), 0,811 (0,53), 0,828 (0,52), 1,567 (0,43), 1,744 (0,75), 1,755 (0,95), 1,767 (1,00), 1,772 (0,92), 1,784 (0,62), 1,860 (0,57), 1,866 (0,43), 1,877 (0,51), 1,884 (0,64), 1,890 (0,41), 1,902 (0,42), 1,908 (0,42), 2,001 (0,55), 2,012 (0,48), 2,019 (0,70), 2,032 (0,79), 2,039 (0,78), 2,047 (0,76), 2,065 (0,53), 2,078 (0,41), 2,145 (0,74), 2,150 (0,68), 2,272 (15,30), 2,518 (0,58), 2,522 (0,77), 2,586 (1,07), 2,596 (0,62), 2,620 (0,47), 2,959 (0,55), 2,984 (0,56), 3,154 (0,42), 3,495 (0,42), 3,499 (0,40), 3,699 (0,42), 3,704 (0,67), 3,711 (0,88), 3,716 (0,65), 3,724 (0,71), 3,729 (0,78), 4,738 (1,92), 4,743 (2,32), 4,753 (3,33), 4,934 (0,45), 4,940 (0,46), 5,070 (0,56), 5,076 (0,65), 5,083 (0,61), 5,089 (0,52), 7,109 (0,79), 7,127 (16,00), 7,144 (0,66).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-[(цис)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

Приклад 145

(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(3,3,4,4-tetrафторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (79 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3,4,4-тетрафторпіролідину (37,5 мг, 209 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин

перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,0 мг (15 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

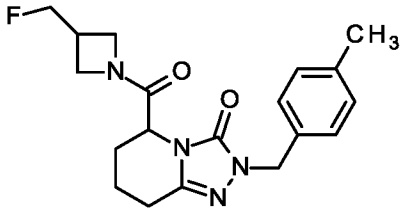
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (0,56), 1,141 (2,17), 1,236 (0,42), 1,658 (0,47), 1,665 (0,57), 1,678 (0,56), 1,686 (0,71), 1,697 (0,83), 1,704 (0,92), 1,716 (0,72), 1,726 (0,43), 1,952 (0,43), 1,958 (0,45), 1,964 (0,44), 1,972 (0,62), 1,980 (0,69), 1,986 (0,74), 1,993 (0,62), 2,048 (0,50), 2,054 (0,48), 2,061 (0,69), 2,069 (0,65), 2,076 (0,65), 2,082 (0,64), 2,090 (0,45), 2,116 (0,98), 2,271 (16,00), 2,481 (0,93), 2,514 (0,53), 2,518 (0,54), 2,562 (1,05), 2,568 (1,04), 2,580 (1,52), 2,591 (1,69), 2,601 (0,83), 2,624 (0,53), 4,007 (0,64), 4,037 (0,76), 4,105 (0,74), 4,132 (0,59), 4,411 (0,54), 4,440 (0,52), 4,620 (0,73), 4,646 (0,65), 4,716 (0,43), 4,747 (4,79), 4,752 (4,59), 4,783 (0,41), 4,830 (1,29), 4,838 (1,55), 4,842 (1,66), 4,851 (1,23), 7,104 (1,48), 7,109 (0,84), 7,116 (1,66), 7,121 (10,49), 7,126 (9,73), 7,143 (1,20).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-[(3,3,4,4-тетрафторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 146

(5RS)-5-{[3-(фторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у ДМФ (2,0 мл) і дихлорметан (1,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (79 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали трифторацетат 3-(фторометил)азетидину (42,4 мг, 209 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,2 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

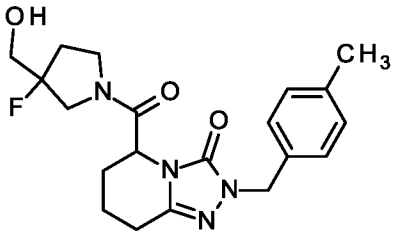
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (0,41), 1,683 (0,67), 1,694 (1,11), 1,705 (1,36), 1,715 (1,05), 1,725 (0,44), 1,911 (0,49), 1,917 (0,52), 1,923 (0,43), 1,986 (0,51), 1,993 (0,63), 2,001 (0,62), 2,005 (0,47), 2,014 (0,63), 2,270 (16,00), 2,514 (0,90), 2,518 (0,75), 2,521 (0,42), 2,526 (0,57), 2,563 (0,66), 2,573 (1,35), 2,584 (0,65), 2,607 (0,56), 3,639 (0,50), 3,650 (0,50), 3,659 (0,56), 3,670 (0,52), 3,704 (0,47), 3,716 (0,48), 3,724 (0,56), 3,735 (0,52), 3,921 (0,43), 3,939 (0,70), 3,963 (0,59), 3,974 (0,57), 3,980 (0,62), 3,991 (0,87), 4,007 (0,80), 4,110 (0,43), 4,122 (0,48), 4,128 (0,56), 4,139 (0,50), 4,252 (0,44), 4,269 (0,79), 4,399 (0,45), 4,416 (0,86), 4,488 (0,61), 4,497 (1,30), 4,500 (1,08), 4,505 (1,00), 4,509 (1,33), 4,518 (1,67), 4,530 (1,10), 4,545 (1,22), 4,556 (1,11), 4,613 (1,09), 4,624 (1,10), 4,639 (1,18), 4,651 (1,12), 4,744 (6,33), 7,107 (0,78), 7,125 (13,27), 7,137 (0,43), 7,142 (0,70).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[3-(фторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 147

(5RS)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали [(3RS)-3-фторпіролідин-3-іл]метанолгідрохлорид (рацемат) (65,0 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,8 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

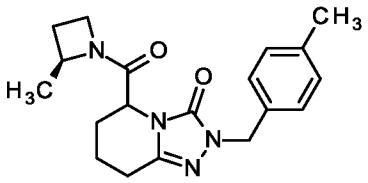
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,007 (0,53), 1,670 (0,41), 1,676 (0,41), 1,685 (0,45), 1,696 (0,56), 1,705 (0,77), 1,716 (1,02), 1,723 (1,05), 1,733 (0,76), 1,973 (0,72), 1,994 (0,76), 2,010 (0,86), 2,023 (0,60), 2,040 (0,73), 2,052 (0,91), 2,064 (0,73), 2,073 (0,74), 2,121 (0,50), 2,132 (0,55), 2,136 (0,56), 2,272 (16,00), 2,514 (0,86), 2,518 (0,81), 2,521 (0,89), 2,577 (0,67), 2,586 (1,31), 2,595 (0,76), 2,619 (0,58), 3,367 (0,42), 3,395 (0,47), 3,437 (0,52), 3,464 (0,64), 3,488 (0,64), 3,516 (0,43), 3,556 (0,83), 3,569 (0,40), 3,584 (0,63), 3,600 (0,63), 3,620 (1,19), 3,656 (1,64), 3,675 (0,69), 3,681 (0,94), 3,697 (0,57), 3,703 (0,49), 3,724 (0,53), 3,737 (0,53), 3,750 (0,57), 3,759 (0,61), 3,773 (0,41), 4,656 (0,40), 4,705 (0,49), 4,725 (0,57), 4,736 (3,09), 4,744 (4,56), 4,753 (1,96), 4,760 (0,52), 4,766 (0,52), 4,773 (0,46), 4,832 (0,44), 4,837 (0,47), 5,241 (0,50), 7,103 (0,89), 7,108 (1,04), 7,120 (7,69), 7,125 (11,68), 7,142 (0,91).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

Приклад 148

(5RS)-5-{[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (2S)-2-метилазетидину (44,9 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 70,3 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,314 (3,24), 1,326 (3,25), 1,349 (1,64), 1,361 (1,62), 1,450 (1,44), 1,462 (1,41), 1,520 (1,03), 1,533 (1,02), 1,706 (1,29), 1,797 (0,63), 1,803 (0,73), 1,815 (0,86), 1,819 (0,85), 1,826 (0,82), 1,838 (0,72), 1,849 (0,51), 1,917 (0,49), 1,924 (0,51), 1,933 (0,42), 1,987 (0,52), 2,001 (0,52), 2,008 (0,53), 2,017 (0,46), 2,270 (16,00), 2,395 (0,54), 2,401 (0,60), 2,413 (0,61), 2,418 (0,61), 2,434 (0,49), 2,517 (0,78), 2,522 (0,97), 2,557 (0,73), 2,567 (1,38), 2,576 (0,76), 2,601 (0,57), 4,120 (0,46), 4,132 (0,46), 4,207 (0,60), 4,220 (0,64), 4,238 (0,42), 4,329 (0,43), 4,340 (0,59), 4,357 (0,58), 4,370 (0,61), 4,423 (0,90), 4,431 (1,03), 4,435 (1,11), 4,443 (0,76), 4,681 (0,41),

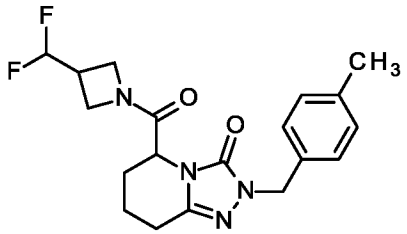
4,697 (0,42), 4,712 (0,94), 4,728 (1,99), 4,743 (3,47), 4,756 (0,78), 4,776 (0,69), 7,107 (0,87), 7,126 (13,90), 7,142 (0,72).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(2S)-2-метилазетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 149

(5RS)-5-{[3-(дифторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (79 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-(дифторметил)азетидину (30,0 мг, 209 мкмоль) і перемішува-ли реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,3 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

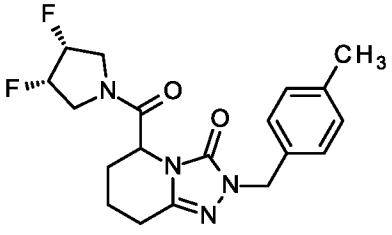
^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,676 (0,59), 1,696 (1,28), 1,705 (1,35), 1,714 (1,08), 1,912 (0,46), 1,949 (0,44), 1,984 (0,48), 1,996 (0,65), 2,004 (0,71), 2,012 (0,62), 2,016 (0,60), 2,024 (0,53), 2,270 (16,00), 2,519 (1,23), 2,568 (0,69), 2,577 (1,28), 2,586 (0,71), 2,610 (0,51), 2,689 (1,41), 2,889 (0,42), 3,178 (0,43), 3,186 (0,44), 3,196 (0,46), 3,204 (0,40), 3,775 (0,53), 3,786 (0,55), 3,796 (0,64), 3,806 (0,59), 3,846 (0,43), 3,858 (0,47), 3,866 (0,64), 3,878 (0,59), 3,941 (0,56), 3,959 (0,84), 4,017 (0,59), 4,036 (0,95), 4,055 (0,48), 4,111 (0,55), 4,122 (0,60), 4,129 (0,64), 4,139 (0,56), 4,272 (1,16), 4,275 (1,15), 4,284 (0,93), 4,293 (0,92), 4,434 (0,55), 4,452 (1,03), 4,470 (0,47), 4,518 (1,08), 4,528 (1,66), 4,538 (1,06), 4,746 (7,75), 6,314 (0,51), 6,322 (0,52), 6,352 (0,57), 6,361 (0,56), 7,106 (1,00), 7,124 (14,14), 7,141 (0,85).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[3-(дифторметил)азетидин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он

Приклад 150

(5RS)-5-{[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (8,0 мл) і дихлорметан (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид цис-3,4-дифторпіролідину (60,0 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник:

градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 97,6 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,03 хв.; МС (ESIpos): m/z = 377 $[M+H]^+$

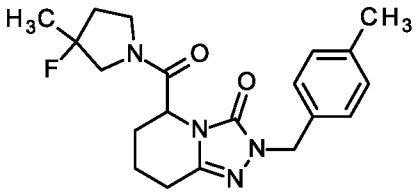
^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (0,52), 1,636 (0,49), 1,643 (0,54), 1,668 (0,75), 1,678 (0,74), 1,695 (0,84), 1,707 (1,04), 1,717 (0,98), 1,730 (0,79), 1,949 (0,69), 1,957 (0,59), 1,974 (0,44), 1,996 (0,88), 2,005 (0,65), 2,022 (0,54), 2,031 (0,62), 2,039 (0,67), 2,047 (0,64), 2,056 (0,56), 2,066 (0,49), 2,074 (0,53), 2,082 (0,46), 2,272 (16,00), 2,522 (1,21), 2,558 (0,95), 2,571 (1,24), 2,585 (1,60), 2,597 (0,90), 2,628 (0,53), 3,485 (0,56), 3,493 (0,47), 3,506 (0,41), 3,514 (0,43), 3,523 (0,49), 3,533 (0,69), 3,541 (0,64), 3,575 (0,43), 3,612 (0,45), 3,626 (0,52), 3,668 (0,51), 3,681 (0,72), 3,688 (0,61), 3,701 (0,94), 3,714 (0,56), 3,724 (0,66), 3,733 (0,53), 3,753 (0,60), 3,766 (0,54), 3,865 (0,45), 3,924 (0,44), 3,938 (0,50), 3,973 (0,48), 3,987 (0,48), 4,172 (0,59), 4,703 (0,41), 4,743 (7,59), 4,750 (3,74), 4,768 (1,29), 4,779 (1,99), 4,789 (1,52), 5,254 (0,49), 5,265 (0,49), 5,275 (0,55), 5,284 (0,44), 5,338 (0,40), 5,349 (0,42), 5,375 (0,53), 5,387 (0,60), 5,398 (0,49), 5,407 (0,49), 5,415 (0,44), 5,457 (0,42), 5,470 (0,40), 5,479 (0,42), 7,096 (0,75), 7,102 (0,98), 7,117 (6,91), 7,123 (13,48), 7,144 (1,02).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[цис-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он

Приклад 151

(5RS)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (8,0 мл) і дихлорметан (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавало гідрохлорид (3RS)-3-фтор-3-метилпіролідину (рацемат) (58,3 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 97,9 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

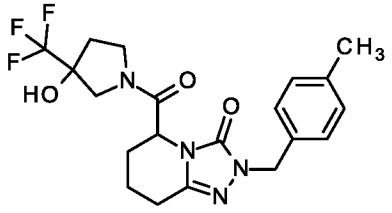
^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,81), 0,008 (0,67), 1,487 (2,19), 1,496 (2,37), 1,505 (2,23), 1,521 (2,02), 1,539 (2,25), 1,548 (2,39), 1,557 (2,22), 1,573 (1,99), 1,717 (1,18), 1,971 (0,64), 1,983 (0,87), 1,994 (0,92), 2,041 (0,65), 2,065 (0,84), 2,102 (0,67), 2,199 (0,44), 2,222 (0,52), 2,272 (16,00), 2,558 (0,72), 2,583 (1,28), 2,625 (0,46), 3,335 (0,59), 3,354 (0,54), 3,370 (0,45), 3,525 (0,49), 3,552 (0,51), 3,572 (0,69), 3,613 (0,67), 3,631 (0,55), 3,643 (0,63), 3,660 (0,57), 3,679 (0,57), 3,729 (0,64), 3,750 (0,40), 3,951 (0,55), 3,973 (0,40), 4,718 (0,47), 4,724 (0,59), 4,745 (6,15), 4,765 (0,40), 4,824 (0,41), 4,831 (0,44), 7,101 (0,69), 7,124 (13,52), 7,145 (0,82).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

Приклад 152

(5RS)-5-{[(3RS)-3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбен-зил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізо-мери)



(5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (енантіомер 1) (100 мг, 348 мкмоль) закладали у ДМФ (8,0 мл) і дихлорметан (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (172 мг, 452 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 900 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (3RS)-3-(трифторметил)піролідин-3-ол (рацемат) (64,8 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 110 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

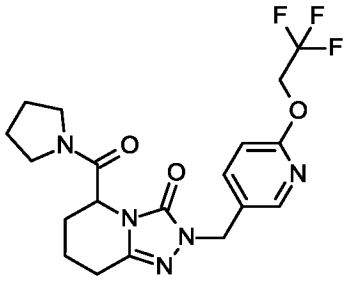
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,70), 0,008 (0,56), 1,664 (0,42), 1,674 (0,50), 1,687 (0,58), 1,719 (1,06), 1,979 (0,80), 1,997 (0,55), 2,015 (0,85), 2,031 (1,20), 2,060 (0,60), 2,077 (0,73), 2,101 (0,91), 2,111 (0,73), 2,124 (0,84), 2,243 (0,48), 2,272 (16,00), 2,299 (0,41), 2,523 (0,93), 2,577 (0,98), 2,588 (1,35), 2,600 (0,67), 2,630 (0,49), 3,444 (0,70), 3,476 (1,14), 3,492 (0,90), 3,539 (1,03), 3,572 (0,71), 3,585 (0,70), 3,617 (0,50), 3,678 (0,77), 3,707 (0,78), 3,733 (0,51), 3,753 (0,43), 3,761 (0,78), 3,778 (0,56), 3,802 (0,94), 3,840 (0,65), 3,868 (0,45), 4,743 (5,23), 4,748 (5,82), 4,769 (0,84), 4,779 (0,40), 4,836 (0,45), 4,842 (0,49), 6,549 (1,70), 6,564 (1,56), 6,615 (1,15), 6,631 (1,25), 7,099 (0,87), 7,124 (12,86), 7,146 (0,94).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладів 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454.

(5S)-5-{[(3RS)-3-гідрокси-3-(трифторметил)піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбен-зил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізо-мери)

Приклад 153

(5RS)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



В атмосфері аргону 2,2,2-трифторетанол (180 мкл, 2,5 ммоль) розчиняли у 3 мл ДМФ (висушеного шляхом пропускання крізь молекулярне сито). При температурі 0 °C додавали гідрид натрію (101 мг, чистота 60 %, 2,52 ммоль) і продовжували перемішування протягом 30 хв. при температурі 0 °C. Після додавання (5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-ону (рацемат) (210 мг, чистота 87 %, 505 мкмоль), розчиненого у 1 мл ДМФ, перемішували суміш протягом 3 діб при температурі 60 °C.

Для подальшого перетворення спочатку розчиняли додаткову порцію 2,2,2-трифторетанолу (180 мкл, 2,5 ммоль) у 1 мл ДМФ, потім при температурі 0 °C додавали гідрид натрію (101 мг, чистота 60 %, 2,52 ммоль) і продовжували перемішування суміші протягом 30 хв. при температурі 0 °C. Одержаний таким чином розчин реагента потім додавали до основного розчину вихідної суміші, яку перемішували протягом наступних 48 годин при температурі 60 °C.

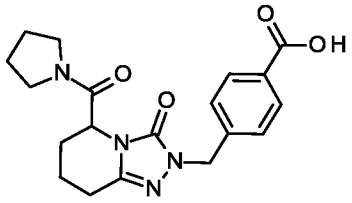
Для обробки охолоджену вихідну суміш змішували з водою, насичували хлоридом натрію і кілька разів екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Утворений залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex, 125 x 30 мм, 10 мкм, швидкість потоку: 50 мл/хв.. градієнт (A = вода + 0,1 % мурашина кислота, B = ацетонітрил). тривалість кожного розділення 38 хв. Детектування: 210 нм => 0 хв. 0 % B, 6 хв. 10 % B, 27 хв. 95 % B, 38 хв. 95 % B, 40 хв. 0 % B =>). Шляхом ліофілізації фракції, що містила продукт, одержали 24,4 мг (11 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,59-1,84 (м, 4H), 1,86-2,10 (м, 4H), 2,45-2,65 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,20-3,41 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,46 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H), 4,73 (дд, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,98 (кв, 2H), 6,97 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 8,08 (д, 1H).

Приклад 154

4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-2(3Н)-іл]метил}бензойна кислота (рацемат)



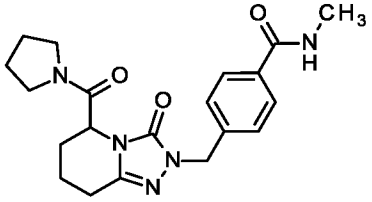
Трет-бутил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-2(3Н)-іл]метил}бензоат (рацемат) (245 мг, 574 мкмоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану. Після додавання 750 мкл (9,7 ммоль) трифтороцтової кислоти реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш із охолодженням у водяній бані при інтенсивному перемішуванні змішували із 3N водним натрієвим лугом і таким чином встановлювали значення pH = 3. Після розбавлення сумішшю дихлорметан/вода і екстрагування відокремлювали органічну фазу, після цього водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і у вакуумі очищали від залишків розчинника. Таким чином одержали 195 мг (92 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,84 (м, 4Н), 1,89-2,10 (м, 4Н), 2,52-2,67 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 3,22-3,41 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 4,75 (дд, 1Н), 4,84-4,94 (м, 2Н), 7,31-7,36 (м, 2Н), 7,88-7,93 (м, 2Н), 12,92 (шс, 1Н).

Приклад 155

N-метил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-2(3Н)-іл]метил}бензамід (рацемат)



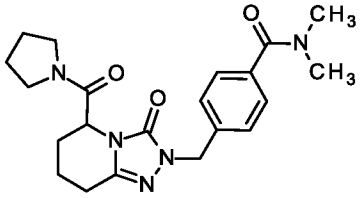
4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-2(3Н)-іл]метил}бензойну кислоту (рацемат) (78,0 мг, 211 мкмоль) закладали у 2,5 мл дихлорметану, після цього додавали HATU (160 мг, 421 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (73 мкл, 420 мкмоль) і метиламін, розчин в етанолі концентрацією 33 % (31 мкл, 250 мкмоль). Вихідну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали ще одну порцію метиламіну в формі розчину в етанолі концентрацією 33 % (13 мкл, 110 мкмоль) і перемішували протягом наступних 5 годин при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода, підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти, екстрагували і відокремлювали органічну фазу. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, після цього об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували і залишки розчинника видаляли у вакуумі. Вихідний продукт розділяли методом препаративної ВЕРХ (обладнання: система Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 x 30 мм, елюент А : вода, елюент В : ацетонітрил, швидкість потоку: 65 мл/хв. плюс 5 мл 2 %-ний розчин мурашиної кислоти у воді, кімнатна температура, довжина хвилі 200-400 нм, впорскування проби безпосередньо в колонку (впорскування всієї проби), профіль градієнта: від 0 до 2 хв. 10 % елюент В, від 2 до 2,2 хв. на 20 % елюент В, від 2,2 до 7 хв. на 60 % елюент В, від 7 до 7,5 хв. на 92 % елюент В, від 7,5 до 9 хв. при 92 % В). Шляхом об'єднання ліофілізованих фракцій, які містили продукт, одержали 2,00 мг (2,5 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 12): R_t = 1,00 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,83 (м, 4Н), 1,87-2,11 (м, 4Н), 2,47-2,67 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,62 (дт, 1Н), 2,77 (д, 3Н), 3,23-3,40 (м, 2Н, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 3,47 (дт, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 4,75 (дд, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 7,28 (д, 2Н), 7,78 (д, 2Н), 8,39 (ш кв, 1Н).

Приклад 156

N,N-диметил-4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-2(3H)-іл]метил}бензамід (рацемат)



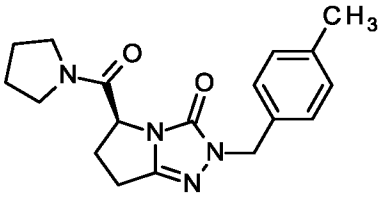
4-{[(5RS)-3-оксо-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-2(3H)-іл]метил}бензойну кислоту (рацемат) (78,0 мг, 211 мкмоль) закладали у 2,5 мл дихлорметану, після цього додавали HATU (160 мг, 421 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (73 мкл, 420 мкмоль) і диметиламін, 2M у ТГФ (126 мкл, 252 мкмоль). Вихідну суміш перемішували спочатку протягом 4 годин, потім протягом вихідних при кімнатній температурі. Додавали наступну порцію диметиламіну, 2M у ТГФ (105 мкл, 210 мкмоль) і перемішували протягом наступних 54 годин при кімнатній температурі. Для обробки вихідну суміш розбавляли сумішшю дихлорметан/вода, підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти, екстрагували і відокремлювали органічну фазу. Водну фазу ще двічі екстрагували дихлорметаном, після цього об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, концентрували, а залишки розчинника видаляли у вакуумі. Вихідний продукт розчиняли в суміші ацетонітрил/вода і розділяли методом препаративної ВЕРХ (колонка: Kromasil C18, 125 x 30 мм, 10 мкм, розчинник: ацетонітрил (B) / вода + 0,1 % ТФК (A), градієнт: 0 хв. 90 % A, 6 хв. 90 % A, 18 хв. 5 % A, 20 хв. 5 % A, 21 хв. 90 % A, швидкість потоку: 75 мл/хв., детектор: 210 нм). Шляхом об'єднання фракцій, що містили продукт, і видалення розчинника у вакуумі одержали 36,7 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.] = 1,62-1,84 (м, 4H), 1,87-2,11 (м, 4H), 2,46-2,69 (м, 2H, частково перекривається з сигналом, який відповідає розчиннику), 2,90 (шс, 3H), 2,97 (шс, 3H), 3,26 (дт, 1H), 3,36 (дт, 1H), 3,47 (дт, 1H), 3,62 (дт, 1H, частково перекривається з сигналом, який відповідає воді), 4,75 (дд, 1H), 4,85 (с, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,34-7,39 (м, 2H).

Приклад 157

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер)



(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (енантіомер) (50,0 мг, 183 мкмоль) закладали у ДМФ (2,2 мл) і дихлорметан (1,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (90,2 мг, 238 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (15,6 мг, 220 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі. Залишок додатково очищали методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 37 мг розчиняли у 1 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол: 30:70; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 23 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Одержали 19 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,49 хв., е.н. = 99,9 % [колонка: Daicel Chiralcel® AD-3 3 мкм 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 1:1, 0,2 % трифтороцтова кислота, 1 % вода; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм.

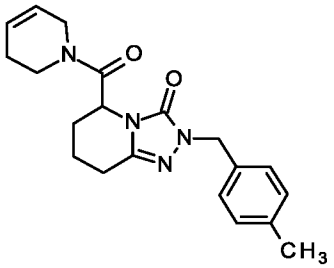
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,92), 0,008 (2,77), 1,781 (0,76), 1,798 (1,57), 1,816 (1,43), 1,832 (0,52), 1,887 (0,43), 1,903 (1,35), 1,919 (1,69), 1,936 (1,00), 2,274 (9,31), 2,327 (0,50), 2,366 (0,66), 2,377 (0,48), 2,388 (0,45), 2,524 (1,50), 2,670 (1,06), 2,685 (0,85), 2,693 (1,02), 2,706 (1,21), 2,715 (1,32), 2,748 (0,45), 2,755 (0,48), 2,786 (0,55), 2,808 (0,43), 3,291 (0,62), 3,309 (1,49), 3,328 (1,53), 3,345 (0,62), 3,396 (0,72), 3,403 (0,49), 3,414 (0,42), 3,421 (0,84), 3,438 (0,42), 3,527 (1,79), 3,646 (2,87), 3,663 (3,01), 3,688 (2,02), 3,705 (1,07), 4,698 (0,41), 4,736 (2,51), 4,748 (2,52), 4,897 (0,83), 4,905 (0,63), 4,919 (0,97), 4,925 (0,62), 7,137 (16,00).

Конфігурацію (5S) ідентифікували на підставі кристалічної структури, встановленої для Прикладу 157.

Приклад 158

(5RS)-5-(3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл-карбоніл)-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



1,2,3,6-тетрагідропіридин (8,3 мг, 0,10 ммоль) закладали у 96-лунковий мікропланшет і змішували із (5RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбоновою кислотою (рацемат) (28,7 мг, 0,10 ммоль) і HATU (49,4 мг, 0,13 ммоль), розчиненим у 0,8 мл ДМФ. До суміші додавали 50 мкл 4-метил-морфоліну додавали, закривали мікропланшет і струшували його при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього фільтрували і розділяли фільтрат методом препаративної РХ-МС.

(Обладнання для МС: компанія Waters, обладнання для ВЕРХ: компанія Waters (колонка Waters X-Bridge C18, 19 мм x 50 мм, 5 мкм, елюент A: вода, елюент B: ацетонітрил (ультра-високоефективна рідинна хроматографія (ULC)) із градієнтом; швидкість потоку: 38,5 мл/хв.; модифікатор: водний розчин аміаку 5 %, швидкість потоку: 1,5 мл/хв.; УФ-детектування: діодноматричний спектрофотометричний детектор (DAD); 210-400 нм)

або:

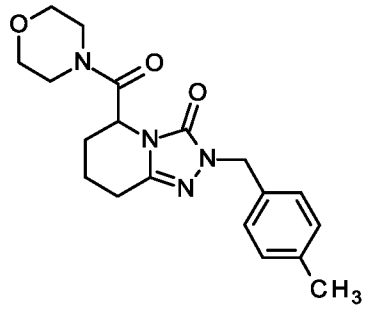
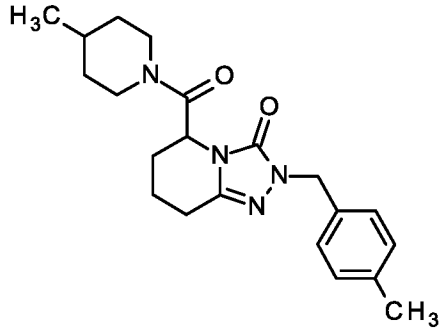
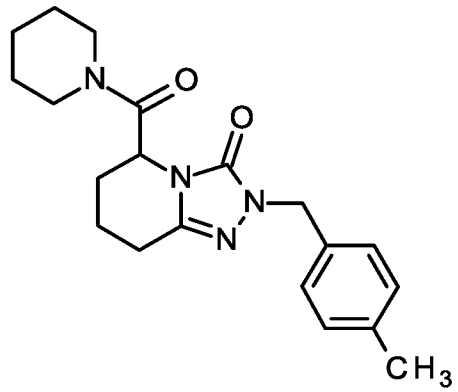
обладнання для МС: компанія Waters, обладнання для ВЕРХ: компанія Waters (колонка Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 мм, елюент A: вода, елюент B: ацетонітрил (ULC), із градієнтом; швидкість потоку: 38,5 мл/хв.; модифікатор: водн. розчин мурашиної кислоти конц. 10 %, швидкість потоку: 1,5 мл/хв.; УФ-детектування: діодноматричний спектрофотометричний детектор (DAD); 210-400 нм).

Фракції, що містили продукт, концентрували у відцентровій сушарці. Залишок всіх фракцій продукту розчиняли у загалом 1,8 мл ДМСО, об'єднували і повторно концентрували. Таким чином одержали 19,8 мг (56 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

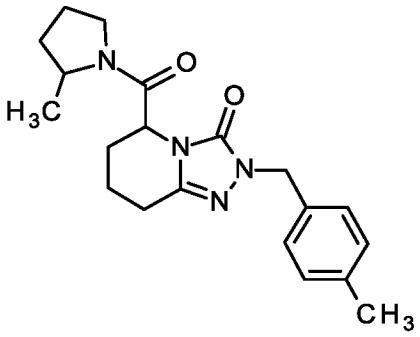
РХ/МС (Метод 13): R_t = 0,95 хв., МС (ESIpos): m/z = 353 [M+H]+.

Аналогічно Прикладу 158 одержували сполуки, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

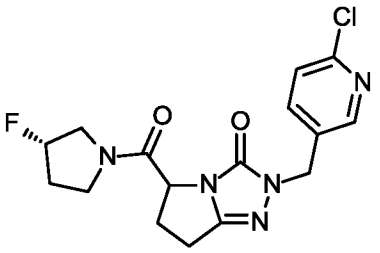
Приклад	Найменування згідно з номенклатурою IUPAC/Структура (вихід)	Результати аналізу
Приклад 159	(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(морфолін-4-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)  (19,9 мг, 56 % теор. значення)	РХ-МС (Метод 13): R_t = 0,8 хв. МС (ESIpos): m/z = 357 [M+H]+
Приклад 160	(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[(4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)  (19,9 мг, 54 % теор. значення)	РХ-МС (Метод 13): R_t = 1,02 хв. МС (ESIpos): m/z = 369 [M+H]+
Приклад 161	(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піперидин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он  (рацемат) (22,1 мг, 62 % теор. значення)	РХ-МС (Метод 13): R_t = 0,96 хв. МС (ESIpos): m/z = 355 [M+H]+

Таблиця 1

Приклад	Найменування згідно з номенклатурою IUPAC/Структура (вихід)	Результати аналізу
Приклад 162	(5RS)-2-(4-метилбензил)-5-[2(RS)-(2-метилпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (4 стереоізомери)  (19,4 мг, 55 % теор. значення)	РХ-МС (Метод 13): Rt = 0,96 хв. МС (ESIpos): m/z = 355 [M+H]+

Приклад 163

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 78 %, 199 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (29,9 мг, 238 мкмоль), HATU (98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали триетиламін (55 мкл, 400 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (12,5 мг, 99,3 мкмоль) і HATU (37,7 мг, 99,3 мкмоль) і перемішували протягом наступних 90 хв. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота)). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 5,91 мг (8 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

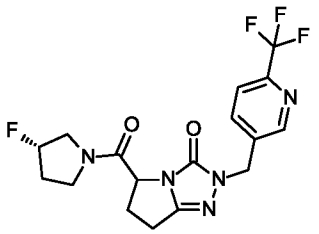
РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,89), 0,008 (1,61), 2,100 (1,11), 2,115 (1,07), 2,137 (1,07), 2,147 (1,03), 2,161 (0,86), 2,217 (0,84), 2,234 (0,96), 2,264 (1,15), 2,288 (0,52), 2,301 (0,58), 2,307 (0,66), 2,319 (0,78), 2,326 (0,84), 2,334 (0,82), 2,342 (0,82), 2,349 (0,56), 2,357 (0,66), 2,367 (0,62), 2,375 (0,60), 2,383 (0,74), 2,390 (1,01), 2,396 (1,11), 2,403 (0,98), 2,411 (1,03), 2,420 (1,15), 2,430 (0,78), 2,441 (0,66), 2,450 (0,48), 2,671 (1,15), 2,690 (1,41), 2,711 (3,40), 2,719 (3,04), 2,731 (4,98), 2,743 (2,57), 2,752 (4,06), 2,771 (0,86), 2,785 (0,78), 2,792 (1,25), 2,806 (0,64), 2,817 (1,35), 2,825 (1,37), 2,838 (1,27), 2,848 (1,59), 2,859 (1,03), 2,870 (1,01), 2,881 (0,68), 3,342 (1,25), 3,369 (0,74), 3,384 (0,56), 3,393 (0,78), 3,419 (0,66), 3,428 (0,70), 3,468 (0,40), 3,482 (0,72), 3,491 (0,86), 3,516 (1,11), 3,525 (0,74), 3,563 (0,56), 3,573 (0,52), 3,600 (1,29), 3,624 (2,33), 3,646 (1,45), 3,664 (1,89), 3,669 (1,89), 3,685 (2,33), 3,700 (1,55), 3,710 (1,21), 3,726 (1,75), 3,758 (0,58), 3,790 (0,72), 3,832 (0,54), 3,840 (0,62), 3,927 (0,54), 3,935 (0,56), 3,966 (0,74), 3,988 (0,68), 4,013 (0,58), 4,885 (16,00), 4,901 (1,47), 4,939 (1,43), 4,946 (1,55), 4,961 (1,61), 4,967 (1,35), 5,001 (0,46), 5,008 (0,60), 5,018 (0,88), 5,024 (1,17), 5,039 (0,76), 5,045 (0,56), 5,277 (1,37), 5,363 (0,78), 5,372 (0,92), 5,410 (1,37), 5,504 (0,90), 7,511 (6,01), 7,531 (7,46), 7,722 (3,92), 7,743 (3,34), 8,325 (4,96), 8,330

(5,23).

Приклад 164

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



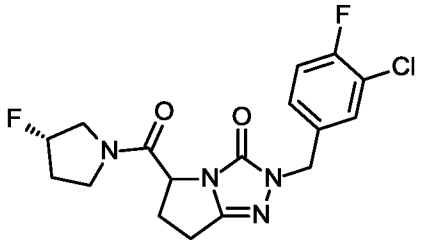
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, 228 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (34,4 мг, 274 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали HATU (113 мг, 297 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (17,2 мг, 137 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Повторно додавали HATU (113 мг, 297 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (17,2 мг, 137 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота)). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,4 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,63 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,09), 0,008 (1,78), 1,994 (0,41), 2,073 (0,50), 2,101 (1,23), 2,119 (1,08), 2,140 (1,10), 2,150 (1,06), 2,165 (0,94), 2,220 (0,88), 2,238 (1,01), 2,266 (1,21), 2,327 (0,97), 2,333 (0,76), 2,343 (0,61), 2,351 (0,76), 2,358 (0,67), 2,366 (1,12), 2,385 (0,86), 2,393 (0,90), 2,407 (1,42), 2,413 (1,23), 2,422 (0,97), 2,431 (1,21), 2,440 (0,76), 2,451 (0,58), 2,665 (0,68), 2,680 (1,14), 2,700 (1,42), 2,721 (3,08), 2,729 (3,64), 2,741 (5,50), 2,762 (3,84), 2,772 (1,50), 2,782 (1,32), 2,795 (0,92), 2,803 (1,51), 2,827 (1,32), 2,835 (1,30), 2,848 (1,23), 2,858 (1,50), 2,870 (0,94), 2,881 (0,88), 2,893 (0,59), 3,372 (1,39), 3,398 (1,01), 3,424 (0,68), 3,432 (0,72), 3,472 (0,70), 3,488 (0,86), 3,496 (1,10), 3,518 (1,44), 3,541 (0,49), 3,567 (0,92), 3,578 (0,83), 3,605 (2,02), 3,630 (2,74), 3,651 (1,28), 3,669 (1,78), 3,674 (1,66), 3,688 (2,11), 3,704 (1,37), 3,714 (1,06), 3,729 (1,77), 3,761 (0,50), 3,794 (0,61), 3,834 (0,47), 3,843 (0,50), 3,930 (0,45), 3,938 (0,49), 3,969 (0,88), 3,991 (1,12), 4,017 (0,81), 4,053 (0,47), 4,079 (0,56), 4,110 (0,45), 4,886 (0,94), 4,893 (1,03), 4,908 (1,06), 4,915 (0,92), 4,953 (1,19), 4,960 (1,32), 4,975 (1,41), 4,982 (1,23), 5,012 (16,00), 5,032 (1,64), 5,039 (2,07), 5,054 (1,35), 5,060 (0,95), 5,279 (1,44), 5,365 (0,95), 5,374 (0,94), 5,412 (1,44), 5,497 (0,92), 5,506 (0,90), 7,904 (2,50), 7,925 (10,38), 7,937 (6,31), 7,958 (1,66), 8,675 (6,00).

Приклад 165

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2,5,6,7-тетра-гідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 87 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (2,2 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (31,5 мг, 251 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (15,8 мг, 126 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль) і перемішували при температурі 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка

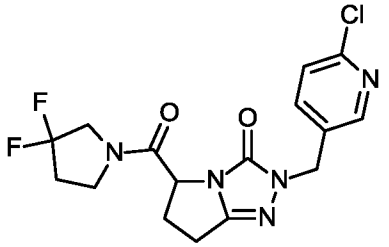
Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 16,4 мг (20 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (13,87), 0,146 (1,80), 2,098 (0,73), 2,266 (0,79), 2,327 (1,91), 2,366 (1,63), 2,396 (0,90), 2,421 (0,84), 2,523 (4,55), 2,670 (1,57), 2,698 (0,90), 2,711 (1,91), 2,727 (2,19), 2,738 (3,59), 2,758 (2,64), 2,799 (0,90), 2,827 (0,95), 2,851 (1,07), 2,874 (0,67), 3,372 (0,79), 3,423 (0,51), 3,495 (0,62), 3,515 (0,90), 3,602 (1,29), 3,628 (1,68), 3,666 (1,07), 3,685 (1,35), 3,727 (4,55), 3,970 (0,56), 3,991 (0,67), 4,015 (0,56), 4,826 (7,92), 4,881 (0,79), 4,903 (0,73), 4,947 (0,79), 4,954 (0,79), 4,970 (0,84), 5,029 (1,01), 5,047 (0,79), 5,277 (0,90), 5,364 (0,56), 5,411 (0,90), 5,503 (0,56), 6,922 (0,45), 7,276 (1,96), 7,288 (1,74), 7,379 (2,86), 7,402 (4,38), 7,424 (2,13), 7,458 (2,19), 7,473 (2,19).

Приклад 166

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



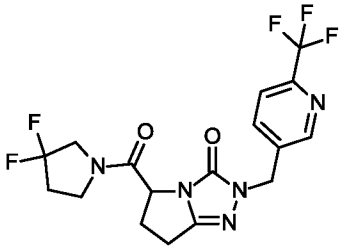
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 78 %, 199 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіро-лідину (34,2 мг, 238 мкмоль), HATU (98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (17,1 мг, 119 мкмоль), HATU (98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (55 мкл, 400 мкмоль) і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота)). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 21,2 мг (28 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,41), -0,008 (11,99), 0,008 (10,88), 0,146 (1,35), 2,327 (0,96), 2,366 (0,96), 2,391 (1,02), 2,412 (2,04), 2,424 (2,13), 2,440 (2,52), 2,450 (1,77), 2,459 (1,59), 2,523 (3,45), 2,561 (1,41), 2,578 (0,78), 2,596 (0,42), 2,669 (1,20), 2,675 (1,14), 2,686 (1,05), 2,694 (1,20), 2,716 (2,52), 2,736 (2,79), 2,743 (3,48), 2,751 (1,65), 2,777 (1,92), 2,791 (1,44), 2,820 (1,29), 2,842 (0,75), 3,550 (2,13), 3,569 (3,63), 3,588 (1,86), 3,682 (0,54), 3,699 (1,80), 3,729 (2,31), 3,744 (1,20), 3,763 (0,75), 3,774 (1,65), 3,808 (1,20), 3,895 (0,48), 3,925 (0,96), 3,962 (1,08), 3,976 (1,29), 3,995 (1,08), 4,002 (1,05), 4,021 (0,51), 4,230 (0,48), 4,259 (1,05), 4,291 (1,05), 4,886 (16,00), 4,927 (1,44), 4,934 (1,17), 4,948 (1,53), 5,011 (1,47), 5,018 (1,14), 5,032 (1,59), 5,039 (1,02), 7,510 (4,82), 7,531 (5,96), 7,718 (2,61), 7,723 (2,67), 7,739 (2,25), 7,744 (2,22), 8,324 (4,01), 8,329 (3,93).

Приклад 167

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, 228 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (39,4 мг,

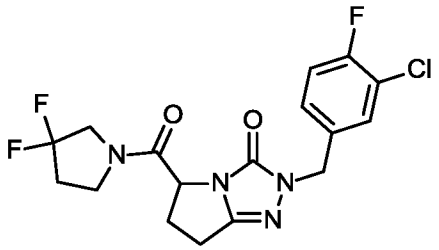
274 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (19,7 мг, 137 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) і триетиламін (64 мкл, 460 мкмоль) і перемішувалиі протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,4 мг (16 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,95), -0,034 (0,54), -0,009 (16,00), 0,007 (14,34), 0,146 (1,95), 2,327 (1,41), 2,331 (1,16), 2,365 (1,04), 2,408 (0,83), 2,421 (1,16), 2,442 (1,16), 2,460 (1,33), 2,523 (3,69), 2,581 (0,46), 2,669 (1,53), 2,710 (1,08), 2,725 (1,08), 2,747 (1,20), 2,753 (1,37), 2,762 (0,79), 2,787 (0,83), 2,801 (0,58), 2,830 (0,50), 3,556 (0,75), 3,573 (1,41), 3,592 (0,66), 3,702 (0,75), 3,732 (0,87), 3,748 (0,46), 3,770 (0,33), 3,779 (0,62), 3,812 (0,50), 3,929 (0,37), 3,964 (0,46), 3,979 (0,46), 3,998 (0,41), 4,006 (0,41), 4,263 (0,46), 4,293 (0,46), 4,948 (0,46), 4,963 (0,66), 5,012 (5,68), 5,025 (0,79), 5,046 (0,62), 5,053 (0,50), 7,904 (0,75), 7,924 (3,07), 7,935 (1,82), 7,958 (0,54), 8,673 (2,03).

Приклад 168

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2,5,6,7-тетра-гідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



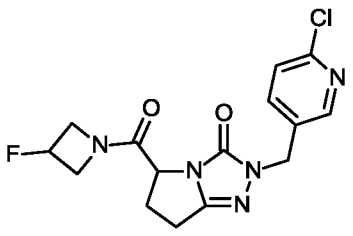
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 87 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (2,2 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (36,1 мг, 251 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 64,0 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,35), 0,008 (10,27), 0,146 (1,18), 2,327 (2,69), 2,366 (2,86), 2,387 (1,85), 2,410 (3,37), 2,430 (3,54), 2,440 (3,87), 2,460 (2,86), 2,523 (9,60), 2,578 (1,85), 2,669 (3,03), 2,710 (3,54), 2,724 (3,87), 2,744 (5,56), 2,750 (5,73), 2,781 (3,71), 2,797 (2,53), 2,825 (2,02), 2,847 (1,35), 3,552 (3,37), 3,571 (5,73), 3,590 (3,03), 3,701 (3,20), 3,727 (7,58), 3,745 (1,85), 3,776 (2,69), 3,809 (2,02), 3,896 (0,67), 3,926 (1,52), 3,962 (2,02), 3,979 (2,02), 3,996 (1,68), 4,024 (0,84), 4,231 (0,84), 4,260 (1,68), 4,290 (1,68), 4,322 (0,51), 4,785 (1,01), 4,825 (16,00), 4,868 (0,84), 4,934 (1,85), 4,941 (1,85), 4,954 (2,36), 5,018 (2,36), 5,026 (1,68), 5,040 (2,36), 7,270 (3,20), 7,379 (5,22), 7,402 (7,24), 7,424 (3,87), 7,455 (3,87), 7,472 (3,87).

Приклад 169

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2,5,6,7-тетра-гідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 78 %, 199 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (26,6 мг, 238 мкмоль), HATU

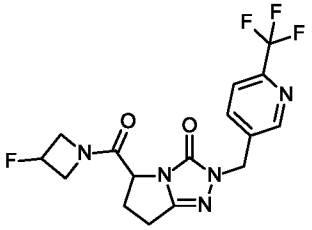
(98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (13,3 мг, 119 мкмоль), HATU (98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (55 мкл, 400 мкмоль) і перемішували протягом наступних 5 годин. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,4 мг (21 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 352 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,73), -0,008 (6,62), 0,008 (5,33), 0,146 (0,69), 2,328 (0,95), 2,367 (0,90), 2,390 (0,90), 2,422 (4,13), 2,453 (1,25), 2,524 (2,58), 2,670 (1,38), 2,675 (1,55), 2,690 (1,68), 2,723 (12,26), 3,724 (0,60), 3,929 (1,25), 3,962 (1,55), 3,995 (1,25), 4,024 (1,42), 4,193 (0,69), 4,207 (0,77), 4,225 (1,20), 4,253 (1,72), 4,277 (2,02), 4,293 (1,33), 4,310 (1,46), 4,321 (1,25), 4,343 (0,86), 4,429 (0,60), 4,455 (1,12), 4,489 (1,29), 4,514 (1,55), 4,544 (1,03), 4,557 (1,12), 4,582 (0,39), 4,664 (0,65), 4,679 (0,77), 4,695 (0,77), 4,719 (3,23), 4,731 (4,39), 4,757 (0,69), 4,834 (0,65), 4,877 (16,00), 4,917 (0,77), 5,093 (0,60), 5,343 (0,82), 5,350 (0,99), 5,358 (0,77), 5,374 (0,56), 5,390 (0,77), 5,398 (0,95), 5,486 (0,82), 5,493 (0,99), 5,500 (0,82), 5,532 (0,77), 5,540 (0,90), 7,495 (1,08), 7,506 (6,37), 7,516 (1,55), 7,526 (7,87), 7,720 (4,22), 7,741 (3,61), 8,326 (6,06).

Приклад 170

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



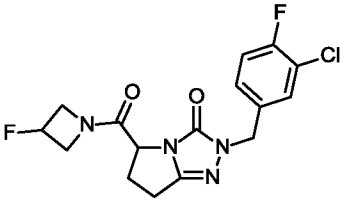
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, 228 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (30,6 мг, 274 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 5,30 мг (6 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,13), 0,008 (3,01), 2,328 (0,70), 2,366 (0,52), 2,405 (0,67), 2,432 (3,56), 2,464 (1,22), 2,523 (2,04), 2,670 (0,85), 2,734 (10,77), 3,729 (1,73), 3,938 (1,10), 3,966 (1,37), 3,999 (1,13), 4,028 (1,28), 4,200 (0,64), 4,215 (0,67), 4,230 (1,03), 4,257 (1,52), 4,284 (1,83), 4,296 (1,28), 4,314 (1,16), 4,326 (1,19), 4,348 (0,73), 4,434 (0,46), 4,459 (0,94), 4,494 (1,13), 4,518 (1,37), 4,547 (0,82), 4,561 (0,79), 4,669 (0,55), 4,684 (0,64), 4,746 (3,95), 4,960 (0,43), 5,003 (13,17), 5,043 (0,46), 5,352 (0,88), 5,392 (0,70), 5,400 (0,85), 5,495 (0,88), 5,503 (0,70), 5,543 (0,82), 5,754 (16,00), 7,899 (2,74), 7,919 (9,79), 7,934 (6,11), 7,955 (1,83), 8,674 (6,48).

Приклад 171

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 87 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (2,2 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (28,0 мг, 251 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували

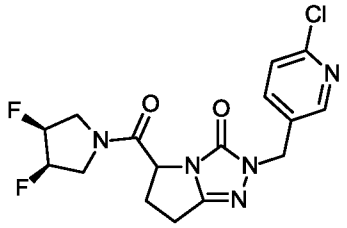
протягом вихідних при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (14,0 мг, 126 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль) і перемішували при температурі 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 31,2 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,75), -0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 2,328 (1,81), 2,366 (1,17), 2,423 (4,50), 2,454 (1,58), 2,670 (1,99), 2,731 (14,31), 3,935 (1,46), 3,965 (1,87), 3,996 (1,46), 4,023 (1,87), 4,227 (1,46), 4,254 (2,10), 4,281 (2,57), 4,297 (1,69), 4,309 (1,75), 4,430 (0,70), 4,455 (1,34), 4,487 (1,58), 4,516 (1,81), 4,543 (1,11), 4,557 (1,05), 4,737 (4,96), 4,775 (1,40), 4,816 (12,67), 4,862 (0,93), 5,351 (1,23), 5,398 (1,11), 5,494 (1,11), 5,540 (1,05), 5,753 (1,69), 7,273 (3,62), 7,374 (5,26), 7,397 (7,82), 7,419 (3,68), 7,453 (4,67), 7,470 (4,67).

Приклад 172

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



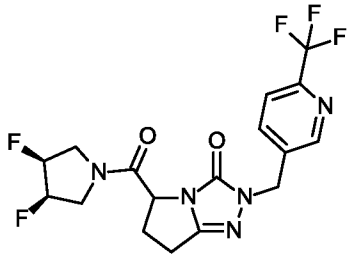
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]-триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 78 %, 199 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифтор-піролідину (34,2 мг, 238 мкмоль), HATU (98,1 мг, 258 мкмоль) і триетиламін (170 мкл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали HATU (98,1 мг, 258 мкмоль), триетиламін (55 мкл, 400 мкмоль) і гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (17,1 мг, 119 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,7 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,327 (0,78), 2,350 (0,62), 2,358 (0,83), 2,366 (1,14), 2,384 (1,04), 2,401 (1,27), 2,409 (1,25), 2,418 (1,33), 2,447 (1,17), 2,633 (0,44), 2,674 (1,90), 2,694 (2,26), 2,706 (1,74), 2,722 (2,89), 2,728 (4,29), 2,748 (5,23), 2,783 (2,50), 2,806 (2,06), 2,818 (1,01), 2,828 (1,61), 2,839 (1,27), 2,852 (0,60), 2,862 (0,96), 3,478 (1,04), 3,487 (0,99), 3,512 (1,46), 3,521 (1,59), 3,532 (1,30), 3,567 (1,27), 3,652 (1,35), 3,666 (1,72), 3,687 (1,67), 3,700 (1,87), 3,722 (1,51), 3,734 (0,83), 3,752 (1,27), 3,763 (0,88), 3,784 (0,62), 3,797 (0,62), 3,849 (0,47), 3,862 (0,52), 3,877 (0,94), 3,892 (1,17), 3,926 (1,67), 3,940 (1,40), 3,966 (0,88), 4,181 (0,68), 4,196 (0,78), 4,209 (0,70), 4,223 (1,27), 4,237 (0,81), 4,249 (0,73), 4,265 (0,68), 4,885 (16,00), 4,961 (1,80), 4,968 (1,93), 4,983 (3,69), 4,990 (3,17), 5,004 (2,24), 5,094 (0,60), 5,262 (1,04), 5,274 (1,07), 5,284 (1,04), 5,322 (0,96), 5,344 (0,81), 5,356 (0,86), 5,367 (0,86), 5,383 (0,91), 5,394 (0,96), 5,407 (1,09), 5,420 (1,01), 5,430 (0,99), 5,450 (0,94), 5,458 (0,78), 5,473 (0,86), 5,486 (0,88), 7,511 (5,36), 7,531 (6,56), 7,715 (2,39), 7,720 (4,14), 7,726 (2,60), 7,741 (3,54), 7,746 (2,13), 8,324 (5,18).

Приклад 173

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



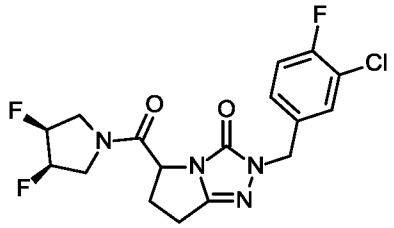
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло-[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, 228 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифтор-піролідину (39,4 мг, 274 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) і триетиламін (190 мкл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 80,3 мг (84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,65), -0,008 (6,58), 0,008 (5,20), 0,146 (0,66), 2,327 (0,78), 2,366 (0,98), 2,428 (0,72), 2,457 (0,73), 2,670 (0,88), 2,682 (0,76), 2,703 (1,20), 2,710 (0,90), 2,715 (0,88), 2,731 (1,59), 2,738 (2,23), 2,758 (2,66), 2,794 (1,35), 2,816 (1,01), 2,838 (0,82), 2,850 (0,69), 2,872 (0,50), 3,364 (16,00), 3,482 (0,98), 3,517 (0,94), 3,525 (0,95), 3,572 (0,75), 3,656 (0,69), 3,670 (0,91), 3,692 (0,87), 3,705 (1,00), 3,726 (0,82), 3,745 (0,44), 3,756 (0,65), 3,768 (0,51), 3,882 (0,50), 3,896 (0,60), 3,930 (0,79), 3,944 (0,72), 3,971 (0,44), 4,199 (0,44), 4,227 (0,66), 4,240 (0,41), 4,975 (0,98), 4,982 (1,03), 4,997 (2,25), 5,012 (8,25), 5,264 (0,53), 5,286 (0,56), 5,324 (0,51), 5,369 (0,44), 5,387 (0,44), 5,409 (0,54), 5,489 (0,48), 7,904 (1,09), 7,924 (4,96), 7,935 (3,27), 7,956 (0,75), 8,672 (3,24).

Приклад 174

(5RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



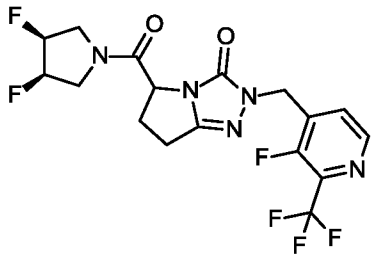
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]три-азол-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 87 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (2,2 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифтор-піролідину (36,1 мг, 251 мкмоль), HATU (103 мг, 272 мкмоль) і триетиламін (180 мкл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,9 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,49), -0,008 (4,42), 0,008 (3,97), 0,146 (0,49), 2,073 (1,28), 2,328 (0,88), 2,351 (0,74), 2,359 (1,01), 2,366 (1,55), 2,378 (1,10), 2,384 (1,24), 2,396 (1,31), 2,402 (1,46), 2,410 (1,42), 2,418 (1,49), 2,435 (0,81), 2,446 (1,28), 2,455 (0,79), 2,524 (2,73), 2,642 (0,58), 2,664 (1,38), 2,670 (1,24), 2,683 (1,76), 2,703 (2,73), 2,713 (2,19), 2,730 (3,31), 2,736 (5,21), 2,745 (3,81), 2,755 (6,60), 2,766 (1,38), 2,773 (1,40), 2,789 (3,58), 2,803 (1,13), 2,810 (2,52), 2,822 (1,20), 2,832 (1,94), 2,844 (1,62), 2,856 (0,74), 2,866 (1,24), 3,480 (1,28), 3,490 (1,29), 3,514 (1,73), 3,523 (1,89), 3,532 (1,56), 3,570 (1,60), 3,655 (1,51), 3,668 (2,03), 3,689 (2,10), 3,703 (2,28), 3,711 (1,82), 3,727 (4,12), 3,738 (1,04), 3,744 (1,01), 3,755 (1,49), 3,766 (1,10), 3,787 (0,79), 3,801 (0,76), 3,851 (0,59), 3,866 (0,68), 3,880 (1,19), 3,894 (1,42), 3,929 (2,01), 3,943 (1,51), 3,968 (1,08), 4,184 (0,83), 4,198 (1,01), 4,212 (0,84), 4,225 (1,55), 4,239 (0,95), 4,252 (0,84), 4,267 (0,77), 4,785 (0,79), 4,826 (16,00), 4,868 (0,67), 4,969 (2,05), 4,977 (2,23), 4,991 (4,24), 4,998 (3,85), 5,011 (2,70), 5,018 (1,64), 5,252 (0,76), 5,261 (1,19), 5,274 (1,24), 5,284 (1,20), 5,323 (1,24), 5,332 (0,97), 5,346 (0,99), 5,355 (1,01), 5,368 (1,06), 5,384 (1,11), 5,395 (1,13), 5,408 (1,28), 5,422 (1,17), 5,445 (0,99), 5,451 (1,11), 5,461 (0,92), 5,475 (1,06), 5,489 (0,99), 5,498 (0,68), 7,247 (1,13), 7,252 (2,10), 7,258 (2,23), 7,264 (2,55), 7,269 (2,79), 7,274 (3,33), 7,280 (3,02), 7,286 (2,98), 7,291 (1,74), 7,380 (4,01), 7,402 (6,63), 7,425 (2,97), 7,455 (3,85), 7,473 (3,87), 8,385 (0,41).

Приклад 175

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



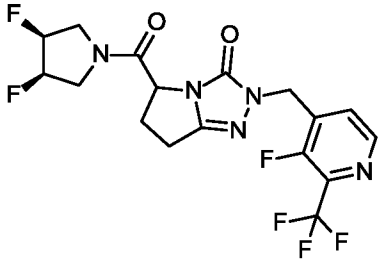
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (66,0 мг, 183 мкмоль) закладали у ТГФ (1,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифтор-піролідину (31,5 мг, 220 мкмоль), HATU (90,5 мг, 238 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HATU (90,5 мг, 238 мкмоль), триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль) і гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (52,5 мг, 366 мкмоль) і протягом ночі перемішували при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,0 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,77), -0,008 (15,84), 0,008 (16,00), 0,146 (1,77), 0,854 (1,39), 1,236 (6,21), 1,410 (2,19), 2,327 (2,41), 2,366 (2,62), 2,438 (1,87), 2,670 (2,94), 2,700 (2,09), 2,710 (2,78), 2,719 (3,10), 2,732 (2,62), 2,755 (5,83), 2,775 (6,85), 2,808 (4,76), 2,827 (2,57), 2,850 (2,03), 2,862 (1,93), 2,884 (1,50), 3,487 (1,50), 3,530 (1,98), 3,578 (2,30), 3,675 (2,35), 3,695 (2,52), 3,707 (2,68), 3,730 (2,09), 3,772 (1,55), 3,793 (0,96), 3,805 (0,96), 3,886 (1,44), 3,900 (1,61), 3,936 (2,30), 3,973 (1,34), 4,198 (1,28), 4,225 (1,93), 4,239 (1,28), 4,991 (2,41), 4,999 (2,78), 5,014 (5,24), 5,020 (5,83), 5,035 (3,05), 5,062 (11,99), 5,073 (10,70), 5,113 (1,28), 5,288 (1,50), 5,388 (1,55), 7,607 (3,80), 7,620 (7,44), 7,632 (4,12), 8,573 (8,51), 8,585 (8,56), 10,193 (1,07).

Приклад 176

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер 1)



(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 53 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 1 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 9,2 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 12,4 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,22 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

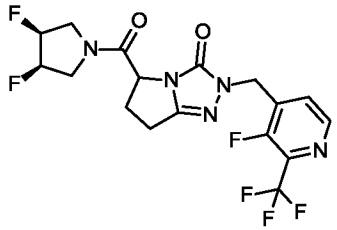
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (7,43), -0,059 (1,78), -0,045 (2,59), -0,029 (4,69), 0,019 (5,82), 0,146 (7,43), 1,238 (2,26), 2,328 (8,08), 2,365 (8,40), 2,425 (4,04), 2,433 (4,36), 2,559 (4,53), 2,670 (7,92), 2,709 (7,11), 2,731 (2,75), 2,753 (7,11), 2,775 (8,08), 2,805 (5,01), 2,825 (2,91), 2,848 (2,26), 3,524 (2,59), 3,580 (2,75), 3,673 (3,39), 3,694 (3,07), 3,708 (3,23), 3,716 (3,07), 3,726 (2,26), 3,760 (2,10), 3,896 (1,94), 3,934 (2,75), 3,980 (1,78), 4,224 (2,10), 4,998 (3,72), 5,017 (7,11), 5,035 (3,88), 5,063 (16,00), 5,114 (2,10), 5,277 (2,26), 5,326 (1,94), 5,373 (2,10), 5,397 (2,26),

5,411 (2,26), 5,454 (1,94), 7,606 (4,69), 7,619 (9,05), 7,631 (4,85), 8,572 (9,70), 8,583 (9,05).

Приклад 177

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (енантіомер 2)



(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 53 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 1 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 9,2 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 12,4 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 2:

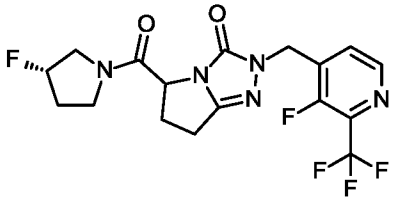
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,86 хв., е.н. = 98 % [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 40:60; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,89), -0,027 (0,41), -0,025 (0,54), -0,022 (0,63), -0,019 (0,99), -0,016 (1,17), -0,015 (1,44), -0,008 (16,00), 0,008 (15,19), 0,014 (1,98), 0,016 (1,26), 0,019 (0,90), 0,021 (0,72), 0,024 (0,50), 0,030 (0,45), 0,146 (1,89), 2,327 (0,90), 2,332 (0,68), 2,366 (0,95), 2,523 (2,52), 2,560 (0,72), 2,669 (1,04), 2,710 (0,99), 2,718 (0,41), 2,755 (0,72), 2,775 (0,90), 2,808 (0,63), 5,021 (0,77), 5,036 (0,41), 5,063 (1,58), 5,072 (1,35), 7,607 (0,50), 7,620 (0,95), 7,632 (0,50), 8,572 (1,08), 8,585 (1,04).

Приклад 178

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (66,0 мг, 182 мкмоль) закладали у ТГФ (1,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіро-лідину (27,5 мг, 219 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (13,7 мг, 109 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 60,9 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

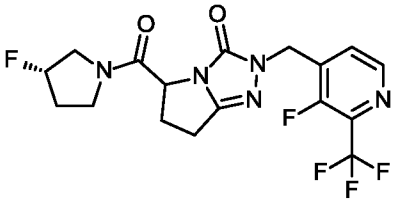
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,93), 0,008 (7,50), 0,146 (0,99), 2,121 (2,67), 2,267 (2,36), 2,327 (3,16), 2,367 (3,29), 2,670 (2,60), 2,698 (2,11), 2,716 (2,91), 2,738 (6,08), 2,745 (5,95), 2,758 (9,67), 2,779 (6,82), 2,815 (2,48), 2,837 (2,36), 2,859 (2,17), 2,868 (2,85), 2,882 (2,29), 3,352 (2,29), 3,376 (1,43), 3,437 (1,18), 3,500 (1,80), 3,519 (2,17), 3,609 (3,04), 3,634 (4,16), 3,654 (2,60), 3,679 (3,47), 3,691 (3,53), 3,732 (3,04), 3,798 (1,18), 3,843 (0,99), 3,938 (1,05), 3,970 (1,49), 3,991 (1,61), 4,014 (0,93), 4,080 (0,81), 4,701 (1,12), 4,715 (0,99), 4,902 (2,05), 4,909 (2,11), 4,924 (2,29), 4,931 (1,80), 4,970 (2,42), 4,977 (2,60), 4,992 (2,79), 5,020 (2,11), 5,061 (15,01), 5,070

(16,00), 5,113 (1,55), 5,281 (2,42), 5,378 (1,74), 5,414 (2,42), 5,500 (1,55), 5,730 (0,68), 7,610 (5,40), 7,622 (9,67), 7,635 (5,21), 8,573 (11,22), 8,585 (10,60).

Приклад 179

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (ізомер 1)



(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 60 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 1 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 10,7 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 15,6 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

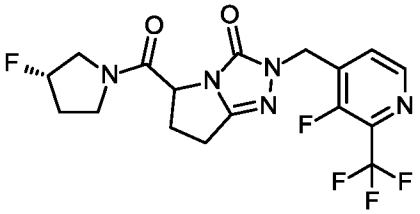
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,20 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,68 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,73), -0,008 (15,96), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 1,100 (0,61), 1,118 (0,61), 1,235 (0,65), 2,104 (0,74), 2,155 (0,56), 2,257 (0,69), 2,327 (1,26), 2,366 (1,47), 2,396 (0,91), 2,417 (1,13), 2,441 (0,65), 2,523 (3,77), 2,665 (1,04), 2,670 (1,39), 2,698 (0,65), 2,710 (1,26), 2,746 (2,12), 2,758 (3,25), 2,764 (2,25), 2,775 (2,60), 2,792 (1,30), 2,814 (0,95), 2,844 (0,78), 2,866 (0,56), 3,345 (0,65), 3,356 (0,82), 3,375 (0,78), 3,386 (0,52), 3,403 (0,43), 3,477 (0,56), 3,502 (0,78), 3,520 (1,21), 3,545 (0,43), 3,572 (0,87), 3,586 (0,74), 3,609 (1,86), 3,635 (1,73), 3,700 (0,39), 3,722 (0,48), 3,969 (0,56), 3,991 (1,04), 4,017 (0,69), 4,058 (0,48), 4,083 (0,52), 4,111 (0,43), 5,023 (0,52), 5,071 (5,46), 5,116 (0,43), 5,278 (0,74), 5,367 (0,61), 5,412 (0,74), 5,498 (0,69), 7,610 (1,21), 7,623 (2,38), 7,635 (1,30), 8,574 (2,95), 8,586 (2,99).

Приклад 180

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (ізомер 2)



(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 60 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 1 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AS-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 10,7 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 15,6 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,51 хв., д.н. = 97,4 % [колонка: Daicel Chiraltek® AS, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

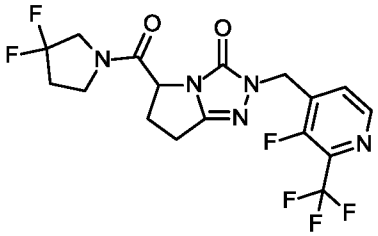
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,64), -0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,71), 0,858 (0,44), 1,100 (0,65), 1,118 (0,58), 1,236 (0,91), 1,984 (0,40), 2,010 (0,44), 2,118 (1,20), 2,146 (1,16), 2,215 (0,87), 2,237 (0,98), 2,266 (1,13), 2,327 (1,78), 2,337 (1,13), 2,344 (0,80), 2,354 (0,87), 2,366 (1,53), 2,410 (0,87), 2,433 (1,16), 2,441 (1,31), 2,451 (0,87), 2,463 (1,05), 2,523 (4,33), 2,670 (1,38), 2,674 (1,35), 2,697 (0,95), 2,710 (1,49), 2,716 (1,60), 2,738 (3,67), 2,748 (2,15), 2,759

(4,51), 2,771 (2,80), 2,779 (4,98), 2,818 (1,53), 2,828 (0,84), 2,838 (1,45), 2,847 (1,60), 2,859 (1,82), 2,869 (2,07), 2,882 (1,53), 2,891 (1,31), 2,904 (0,95), 3,333 (2,25), 3,352 (1,56), 3,361 (1,02), 3,379 (0,84), 3,393 (0,80), 3,401 (0,87), 3,428 (0,98), 3,436 (1,05), 3,499 (0,76), 3,525 (1,05), 3,534 (0,91), 3,630 (2,04), 3,655 (2,00), 3,679 (2,73), 3,690 (2,69), 3,706 (2,40), 3,716 (1,78), 3,732 (2,15), 3,739 (1,78), 3,769 (0,80), 3,800 (1,05), 3,844 (0,87), 3,866 (0,55), 3,875 (0,55), 3,931 (0,76), 3,939 (0,84), 3,962 (0,58), 4,902 (1,60), 4,909 (1,75), 4,924 (1,82), 4,931 (1,56), 4,970 (1,85), 4,977 (2,04), 4,992 (2,25), 4,998 (1,82), 5,018 (0,95), 5,061 (7,31), 5,071 (7,53), 5,113 (0,98), 5,282 (1,38), 5,377 (1,09), 5,415 (1,35), 5,510 (1,02), 7,609 (2,69), 7,622 (5,16), 7,635 (2,95), 8,573 (5,60), 8,585 (5,67).

Приклад 181

(5RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



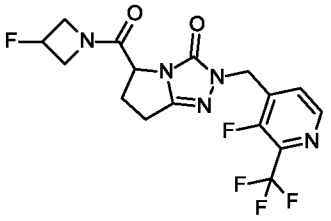
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (66,0 мг, 182 мкмоль) закладали у ТГФ (1,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3,3-дифтор-піролідину (31,4 мг, 219 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (15,7 мг, 109 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,9 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,93), -0,008 (7,61), 0,008 (6,67), 0,146 (0,86), 1,410 (1,15), 2,328 (1,87), 2,366 (2,22), 2,392 (1,51), 2,411 (2,51), 2,432 (4,52), 2,440 (3,30), 2,451 (3,66), 2,461 (3,95), 2,469 (3,09), 2,524 (5,96), 2,565 (3,01), 2,583 (1,94), 2,600 (1,08), 2,670 (2,30), 2,694 (1,00), 2,701 (1,08), 2,711 (3,52), 2,720 (2,22), 2,733 (2,44), 2,742 (4,52), 2,749 (3,01), 2,760 (4,66), 2,765 (5,24), 2,771 (5,67), 2,779 (3,52), 2,804 (3,37), 2,813 (3,23), 2,818 (2,94), 2,842 (2,51), 2,864 (1,58), 3,559 (4,09), 3,578 (6,82), 3,597 (3,66), 3,673 (0,65), 3,692 (1,08), 3,708 (3,66), 3,740 (3,73), 3,752 (1,94), 3,782 (3,16), 3,816 (2,15), 3,849 (0,50), 3,904 (0,86), 3,934 (1,72), 3,963 (2,22), 3,973 (1,87), 3,982 (2,51), 4,001 (2,08), 4,007 (2,08), 4,027 (1,00), 4,233 (0,86), 4,262 (1,87), 4,293 (1,79), 4,324 (0,65), 4,957 (2,15), 4,965 (2,22), 4,978 (2,58), 5,021 (1,65), 5,042 (2,73), 5,049 (2,37), 5,063 (16,00), 5,073 (14,28), 5,115 (1,72), 7,610 (2,58), 7,621 (5,09), 7,632 (2,80), 8,572 (8,18), 8,584 (8,18).

Приклад 182

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]-метил}-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он (рацемат)



(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-5-карбонову кислоту (66,0 мг, 182 мкмоль) закладали у ТГФ (1,9 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (24,4 мг, 219 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (12,2 мг, 109 мкмоль), HATU (90,2 мг, 237 мкмоль) і триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка

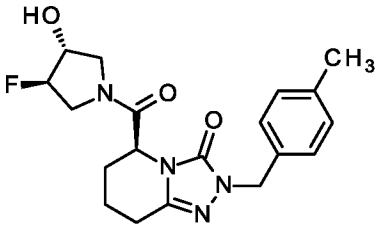
Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,0 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,146 (0,43), 2,328 (1,09), 2,366 (0,75), 2,412 (1,14), 2,444 (4,98), 2,670 (1,11), 2,710 (1,84), 2,749 (16,00), 3,942 (1,73), 3,970 (2,16), 4,003 (1,75), 4,033 (2,11), 4,204 (0,91), 4,221 (1,02), 4,235 (1,70), 4,250 (1,86), 4,263 (2,36), 4,274 (2,30), 4,287 (2,57), 4,300 (2,39), 4,331 (1,86), 4,355 (1,09), 4,434 (0,70), 4,460 (1,45), 4,499 (1,61), 4,515 (2,30), 4,552 (1,16), 4,567 (1,16), 4,668 (0,77), 4,701 (1,64), 4,715 (2,16), 4,750 (4,27), 4,761 (5,57), 5,011 (1,55), 5,053 (11,95), 5,108 (1,18), 5,355 (1,34), 5,401 (1,20), 5,498 (1,27), 5,544 (1,23), 5,733 (0,75), 7,612 (4,61), 7,625 (8,73), 7,638 (4,84), 7,870 (0,66), 8,567 (9,82), 8,579 (9,68).

Приклад 183

(5S)-5-{[(3R,4R)-3-фтор-4-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



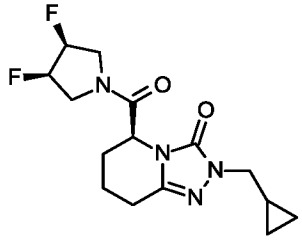
(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 327 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (161 мг, 425 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (280 мкл, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4R)-4-фторпіролідин-3-олу (55,6 мг, 393 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,0 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,05), 0,008 (0,98), 1,721 (0,88), 1,913 (0,46), 1,950 (0,66), 2,040 (0,52), 2,047 (0,53), 2,056 (0,46), 2,273 (16,00), 2,518 (1,63), 2,522 (1,63), 2,562 (0,77), 2,585 (1,21), 2,628 (0,44), 3,350 (0,47), 3,381 (0,72), 3,457 (0,51), 3,474 (0,47), 3,531 (0,80), 3,557 (0,57), 3,601 (0,59), 3,651 (0,61), 3,690 (1,43), 3,757 (0,46), 4,230 (0,42), 4,338 (0,47), 4,748 (5,25), 4,794 (0,41), 4,809 (0,78), 4,818 (0,72), 4,825 (0,49), 4,903 (0,56), 5,032 (0,53), 5,571 (0,87), 5,580 (0,87), 5,595 (0,49), 5,603 (0,47), 5,662 (0,68), 5,671 (0,71), 5,703 (0,94), 5,712 (0,92), 7,101 (0,88), 7,124 (13,88), 7,147 (0,89).

Приклад 184

(5S)-2-(циклопропілметил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



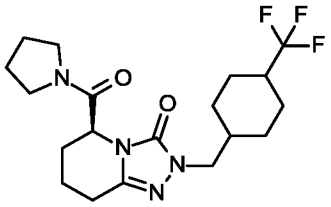
В атмосфері аргону: (5S)-2-(циклопропілметил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (115 мг, 460 мкмоль) закладали у ТГФ (8,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (228 мг, 599 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (240 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (79,3 мг, 553 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок розчиняли з водою і ацетонітрил і очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,3 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,261 (12,07), 0,267 (12,21), 0,273 (12,25), 0,437 (10,80), 0,455 (10,86), 1,058 (3,69), 1,715 (5,00), 1,724 (4,78), 1,901 (1,20), 1,936 (2,51), 1,975 (2,53), 1,996 (2,05), 2,005 (1,59), 2,023 (2,13), 2,031 (2,37), 2,040 (2,55), 2,047 (2,47), 2,057 (2,29), 2,067 (1,95), 2,074 (1,97), 2,082 (1,71), 2,328 (0,60), 2,351 (0,50), 2,366 (0,78), 2,567 (3,73), 2,578 (4,58), 2,602 (5,04), 2,612 (6,20), 2,625 (3,47), 2,655 (1,93), 2,669 (1,41), 2,709 (0,42), 3,418 (0,94), 3,454 (14,61), 3,471 (16,00), 3,497 (2,67), 3,510 (2,61), 3,521 (2,53), 3,531 (2,55), 3,540 (1,59), 3,554 (1,24), 3,563 (1,65), 3,604 (1,57), 3,617 (1,89), 3,637 (1,35), 3,651 (1,65), 3,660 (2,07), 3,674 (3,47), 3,690 (3,05), 3,708 (2,67), 3,723 (2,69), 3,740 (2,27), 3,752 (2,17), 3,772 (1,39), 3,786 (1,06), 3,854 (1,63), 3,895 (1,18), 3,921 (1,51), 3,935 (1,67), 3,949 (1,12), 3,969 (1,67), 3,984 (1,63), 3,998 (1,04), 4,013 (0,94), 4,119 (1,06), 4,133 (1,22), 4,147 (1,18), 4,161 (2,13), 4,175 (1,37), 4,189 (1,16), 4,204 (1,02), 4,729 (4,68), 4,741 (6,85), 4,752 (4,56), 5,248 (1,77), 5,259 (1,83), 5,269 (2,07), 5,279 (1,73), 5,290 (1,26), 5,323 (1,55), 5,331 (1,57), 5,344 (1,71), 5,358 (1,65), 5,368 (1,99), 5,381 (2,29), 5,392 (1,87), 5,401 (1,93), 5,434 (1,30), 5,466 (1,55), 5,474 (1,55), 5,487 (1,22), 5,753 (11,24).

Приклад 185

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5S)-3-оксо-2-{[цис/транс-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш, 2 ізомери) (445 мг, 1,26 ммоль) закладали у ТГФ (13 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали піролідин (120 мкл, 1,5 ммоль), HATU (621 мг, 1,63 ммоль) і триетиламін (880 мкл, 6,3 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 158 мг (31 % від теор. значення) суміші діастереомерів (2 ізомери).

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 158 мг розчиняли у 15 мл метанол; об'єм впорскування: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: діоксид вуглецю/етанол 70:30; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 56 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 54 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

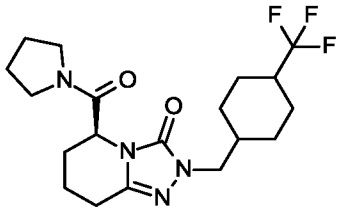
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 0,85 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,465 (2,98), 1,473 (3,40), 1,480 (3,84), 1,487 (4,67), 1,490 (4,53), 1,502 (2,02), 1,507 (1,91), 1,513 (1,33), 1,517 (1,11), 1,524 (1,67), 1,532 (1,52), 1,539 (1,17), 1,549 (1,06), 1,554 (0,73), 1,586 (1,97), 1,591 (2,58), 1,598 (2,08), 1,605 (1,53), 1,612 (1,40), 1,619 (0,96), 1,666 (0,68), 1,679 (0,82), 1,684 (0,90), 1,688 (0,91), 1,693 (0,73), 1,702 (0,78), 1,707 (1,03), 1,711 (1,20), 1,717 (1,36), 1,723 (1,20), 1,733 (0,80), 1,763 (0,70), 1,775 (3,05), 1,786 (5,27), 1,798 (4,12), 1,809 (1,20), 1,899 (1,02), 1,910 (3,13), 1,921 (4,16), 1,932 (2,69), 1,944 (0,83), 1,945 (0,83), 1,954 (0,68), 1,971 (0,80), 1,977 (1,36), 1,986 (1,26), 1,999 (0,71), 2,005 (0,80), 2,009 (0,82), 2,015 (1,00), 2,017 (0,86), 2,023 (0,93), 2,028 (1,06), 2,033 (0,95), 2,047 (0,72), 2,051 (1,08), 2,057 (1,44), 2,064 (1,42), 2,071 (1,20), 2,077 (0,81), 2,265 (0,75), 2,273 (0,73), 2,281 (0,74), 2,512 (0,95), 2,520 (0,72), 2,558 (1,03), 2,603 (1,01), 2,610 (1,93), 2,618 (1,12), 2,630 (0,67), 2,638 (1,12), 3,226 (0,77), 3,237 (1,55), 3,246 (1,41), 3,249 (1,09), 3,257 (2,33), 3,269 (1,10), 3,312 (1,21), 3,324 (2,53), 3,331 (1,48), 3,337 (16,00), 3,343 (1,86), 3,355 (0,76), 3,439 (0,82), 3,450 (1,78), 3,455 (1,23), 3,462 (1,08), 3,467 (2,08), 3,478 (0,95), 3,567 (0,52), 3,580 (0,64), 3,590 (4,31), 3,596 (3,89), 3,604 (4,32), 3,610 (3,99), 3,618 (1,89), 3,629 (0,84), 3,633 (0,57), 4,706 (1,96), 4,711 (2,09), 4,716 (2,32), 4,721 (1,86), 5,759 (13,81).

Приклад 186

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[транс/цис-4-(трифторметил)циклогексил]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 158 мг розчиняли у 15 мл метанол; об'єм впорскування: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: діоксид вуглецю/етанол 70:30; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 56 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 54 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

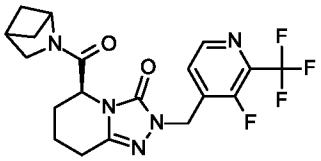
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,84 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,957 (1,26), 0,991 (4,36), 1,023 (5,17), 1,043 (2,00), 1,053 (2,17), 1,147 (2,40), 1,155 (2,66), 1,179 (6,23), 1,186 (6,72), 1,211 (5,99), 1,218 (6,21), 1,243 (2,34), 1,621 (0,98), 1,637 (2,09), 1,647 (2,92), 1,681 (10,46), 1,693 (11,63), 1,706 (11,51), 1,747 (2,77), 1,765 (7,80), 1,782 (12,99), 1,799 (10,09), 1,817 (4,65), 1,832 (7,41), 1,863 (6,74), 1,885 (3,67), 1,902 (9,17), 1,918 (11,87), 1,935 (8,62), 1,952 (3,10), 1,960 (2,94), 1,971 (5,00), 1,983 (5,77), 1,995 (4,03), 2,010 (3,59), 2,020 (2,67), 2,035 (2,39), 2,045 (1,37), 2,057 (0,91), 2,070 (0,68), 2,152 (1,28), 2,160 (1,36), 2,182 (2,42), 2,192 (1,94), 2,204 (2,33), 2,235 (1,10), 2,568 (2,93), 2,588 (3,12), 2,600 (6,14), 2,612 (3,25), 2,629 (1,51), 2,642 (2,49), 2,653 (1,16), 3,212 (1,80), 3,229 (3,63), 3,242 (4,02), 3,258 (6,37), 3,275 (3,12), 3,325 (7,13), 3,343 (3,58), 3,355 (3,72), 3,373 (1,75), 3,390 (0,75), 3,407 (1,01), 3,427 (13,83), 3,443 (16,00), 3,468 (5,79), 3,485 (2,63), 3,578 (2,60), 3,595 (5,41), 3,603 (2,82), 3,611 (3,18), 3,619 (4,08), 3,636 (1,81), 4,682 (4,94), 4,692 (5,90), 4,697 (6,35), 4,706 (4,55), 5,754 (5,05).

Приклад 187

(5S)-5-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-ил-карбоніл)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (126 мг, 319 мкмоль) закладали у ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (157 мг, 414 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (560 мкл, 3,2 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв. додавали 2-3-азабіцикло[2,1,1]гексан-трифтороцтову кислоту (75,4 мг, 382 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,6 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

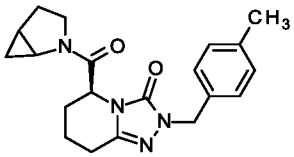
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,09), -0,008 (10,21), 0,008 (7,21), 0,146 (0,87), 0,942 (1,20), 0,958 (1,04), 1,216 (1,37), 1,233 (1,75), 1,241 (2,51), 1,259 (2,68), 1,305 (3,39), 1,323 (2,84), 1,331 (2,57), 1,357 (5,57), 1,368 (7,10), 1,379 (5,19), 1,405 (1,15), 1,658 (1,80), 1,757 (3,66), 1,768 (3,39), 1,825 (1,91), 1,866 (1,97), 1,932 (3,39), 2,041 (6,44), 2,270 (0,82), 2,327 (2,57), 2,366 (2,35), 2,523 (8,41), 2,558 (4,15), 2,573 (3,71), 2,587 (4,15), 2,608 (4,15), 2,620 (5,84), 2,634 (3,66),

2,665 (3,55), 2,669 (3,49), 2,710 (2,35), 2,861 (2,84), 2,870 (2,78), 2,951 (1,86), 3,234 (3,06), 3,258 (5,41), 3,518 (2,29), 3,538 (3,06), 3,630 (2,84), 3,649 (2,18), 4,557 (2,62), 4,575 (2,57), 4,650 (1,69), 4,665 (2,57), 4,681 (4,04), 4,697 (3,66), 4,912 (2,62), 4,920 (3,11), 4,928 (3,22), 4,935 (2,73), 5,050 (6,23), 5,070 (16,00), 7,128 (0,82), 7,547 (2,57), 7,560 (5,95), 7,574 (5,24), 7,589 (2,02), 8,383 (0,44), 8,564 (9,67), 8,576 (9,72).

Приклад 188

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5S)-5-[(цис)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 85 мг розчиняли у 5 мл етанол; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 32,5 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 38,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

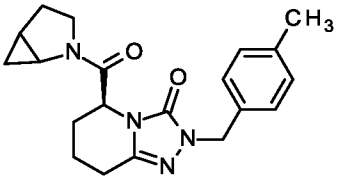
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,02 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiraltrek® AY-3-3 мкм 50 x 6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,615 (0,46), 0,622 (0,54), 0,629 (0,93), 0,635 (0,92), 0,641 (0,61), 0,648 (0,51), 0,809 (0,76), 0,817 (0,50), 0,823 (0,47), 0,831 (0,78), 1,567 (0,43), 1,572 (0,41), 1,588 (0,43), 1,714 (0,42), 1,738 (0,72), 1,752 (0,82), 1,767 (0,82), 1,772 (0,81), 1,788 (0,56), 1,876 (0,40), 1,884 (0,65), 1,892 (0,58), 1,907 (0,57), 1,914 (0,54), 2,006 (0,50), 2,019 (0,71), 2,027 (0,71), 2,039 (0,88), 2,047 (0,75), 2,055 (0,78), 2,062 (0,61), 2,072 (0,55), 2,085 (0,41), 2,147 (0,65), 2,273 (12,38), 2,521 (1,08), 2,563 (0,61), 2,575 (0,60), 2,585 (0,88), 2,597 (0,58), 2,956 (0,78), 2,965 (0,46), 2,978 (0,41), 2,987 (0,84), 3,697 (0,82), 3,703 (0,88), 3,712 (0,99), 3,718 (0,98), 3,729 (1,15), 3,755 (0,41), 4,754 (5,01), 5,069 (0,77), 5,077 (0,94), 5,085 (0,87), 5,092 (0,76), 7,105 (0,41), 7,127 (16,00), 7,149 (0,41).

Приклад 189

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-5-[(цис)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 85 мг розчиняли у 5 мл етанол; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 32,5 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 38,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 5,66 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiraltrek® AY-3-3 µm 50 x 6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

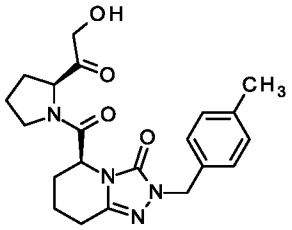
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,614 (0,50), 0,620 (0,50), 0,626 (0,41), 0,635 (0,65), 0,641 (0,60), 0,649 (1,02), 0,655 (1,00), 0,662 (0,63), 0,668 (0,58), 0,882 (0,78), 0,890 (0,52), 0,896 (0,49), 0,904 (0,80), 1,650 (0,44), 1,663 (0,49), 1,675 (0,55), 1,686 (0,65), 1,699 (0,66), 1,711 (0,49), 1,717 (0,46), 1,738 (0,71), 1,752 (1,01), 1,766 (0,91), 1,773 (0,80), 1,787 (0,63), 1,849 (0,41), 1,859

(0,77), 1,869 (0,51), 1,881 (0,53), 1,891 (0,53), 1,931 (0,50), 1,940 (0,52), 1,957 (0,47), 1,974 (0,44), 1,984 (0,56), 1,990 (0,56), 2,008 (0,63), 2,029 (0,60), 2,043 (0,80), 2,057 (0,46), 2,070 (0,43), 2,083 (0,41), 2,117 (0,70), 2,125 (0,46), 2,133 (0,56), 2,145 (0,56), 2,153 (0,61), 2,161 (0,55), 2,272 (15,63), 2,523 (0,89), 2,569 (0,89), 2,584 (1,31), 2,596 (0,68), 2,625 (0,46), 3,130 (0,70), 3,151 (1,03), 3,161 (0,58), 3,171 (0,50), 3,181 (0,88), 3,202 (0,43), 3,480 (0,51), 3,486 (0,56), 3,495 (0,90), 3,501 (0,87), 3,510 (0,57), 3,516 (0,48), 3,578 (0,46), 3,588 (0,49), 3,603 (0,58), 3,612 (0,61), 3,619 (0,51), 3,634 (0,43), 3,677 (0,56), 3,683 (0,53), 3,944 (0,41), 4,710 (0,44), 4,719 (0,51), 4,725 (0,68), 4,742 (5,01), 4,750 (1,90), 4,925 (0,82), 4,934 (0,96), 4,941 (1,03), 4,949 (0,79), 7,104 (0,56), 7,126 (16,00), 7,147 (0,61).

Приклад 190

(5S)-5-{[(2S)-2-гліколоїлпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



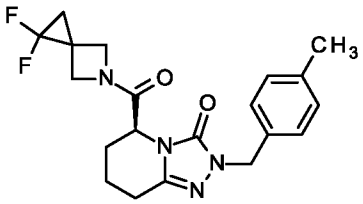
2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-іл]-2-оксоетил-ацетат (124 мг, 282 мкмоль) розчиняли у ТГФ (1,5 мл) і вода (1,5 мл) закладали в реактор і додавали гідроксид літію (16,9 мг, 706 мкмоль), розчинений у воді. Реакційну суміш після перемішування протягом 30 хв. при кімнатній температурі змішували з водою, 1N водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 11). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 21,7 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,58), 0,008 (2,09), 1,569 (0,46), 1,595 (0,59), 1,606 (0,60), 1,632 (0,43), 1,697 (0,48), 1,715 (1,13), 1,730 (1,83), 1,746 (1,66), 1,753 (1,01), 1,762 (1,38), 1,778 (0,83), 1,892 (0,57), 1,910 (1,44), 1,922 (1,77), 1,927 (1,91), 1,939 (1,34), 1,945 (1,40), 2,036 (1,22), 2,047 (2,10), 2,058 (2,01), 2,123 (0,47), 2,140 (0,76), 2,161 (0,86), 2,172 (0,80), 2,193 (0,71), 2,269 (16,00), 2,467 (0,53), 2,523 (1,88), 2,559 (1,48), 2,573 (1,07), 2,601 (0,45), 3,540 (0,50), 3,558 (1,07), 3,565 (0,78), 3,575 (0,71), 3,582 (1,28), 3,600 (0,60), 3,740 (0,62), 3,756 (1,21), 3,765 (0,70), 3,773 (0,74), 3,781 (0,96), 3,797 (0,45), 4,153 (3,51), 4,170 (3,94), 4,559 (1,33), 4,573 (1,48), 4,580 (1,52), 4,595 (1,23), 4,731 (5,31), 4,735 (5,29), 4,808 (1,25), 4,820 (2,25), 4,831 (1,09), 5,177 (1,33), 5,192 (2,83), 5,207 (1,25), 7,090 (1,34), 7,112 (9,45), 7,118 (9,08), 7,125 (4,11), 7,139 (1,22).

Приклад 191

(5S)-5-[(1,1-дифтор-5-азаспіро[2,3]гекс-5-ил)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



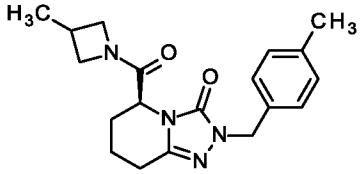
(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у дихлорметан (4,0 мл) і ДМФ (7,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і N,N-діізопропіл-етиламін (42 мкл, 240 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідро-хлорид 1,1-дифтор-5-азаспіро[2,3]гексану (32,5 мг, 209 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 22,0 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,702 (1,18), 1,715 (1,79), 1,728 (1,34), 1,745 (0,60), 1,766 (1,06), 1,787 (1,43), 1,812 (1,15), 1,970 (0,63), 1,982 (0,82), 1,995 (0,85), 2,012 (0,82), 2,029 (0,80), 2,045 (0,53), 2,271 (12,65), 2,567 (1,06), 2,580 (1,02), 3,983 (0,66), 4,007 (1,20), 4,056 (1,17), 4,079 (0,63), 4,363 (0,81), 4,385 (0,86), 4,481 (0,52), 4,510 (0,93), 4,531 (1,39), 4,544 (0,53), 4,574 (0,46), 4,588 (0,69), 4,600 (0,40), 4,753 (5,83), 5,753 (0,46), 7,107 (0,42), 7,128 (16,00), 7,149 (0,45).

Приклад 192

(5S)-5-[(3-метилазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



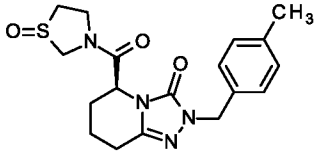
(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у ДМФ (4,0 мл) і дихлорметан (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і N,N-діізопропілетил-амін (79 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-метилазетидину (22,5 мг, 209 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,3 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,45), 0,008 (0,43), 1,183 (4,30), 1,191 (4,27), 1,201 (4,62), 1,208 (4,13), 1,688 (1,31), 1,700 (1,87), 1,715 (1,47), 1,728 (0,65), 1,890 (0,48), 1,902 (0,53), 1,913 (0,79), 1,925 (0,90), 1,935 (0,57), 1,974 (0,74), 1,988 (0,69), 1,994 (0,69), 2,009 (0,68), 2,270 (14,75), 2,568 (1,78), 2,581 (0,90), 2,610 (0,61), 2,688 (0,48), 2,709 (0,62), 2,719 (0,54), 2,733 (0,45), 3,399 (0,56), 3,413 (0,56), 3,423 (0,61), 3,437 (0,57), 3,454 (0,58), 3,469 (0,59), 3,478 (0,65), 3,493 (0,60), 3,696 (0,54), 3,710 (0,60), 3,716 (0,64), 3,730 (0,55), 3,844 (0,53), 3,859 (0,61), 3,865 (0,65), 3,879 (0,56), 3,937 (0,60), 3,959 (0,95), 3,981 (0,54), 4,002 (0,61), 4,024 (0,99), 4,047 (0,54), 4,258 (0,58), 4,278 (1,15), 4,299 (0,52), 4,387 (0,55), 4,408 (1,09), 4,429 (0,52), 4,451 (0,63), 4,464 (1,38), 4,478 (1,38), 4,489 (0,61), 4,741 (6,73), 7,103 (0,54), 7,124 (16,00), 7,145 (0,55).

Приклад 193

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5S)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 24,8 мг розчиняли у 1,5 мл етанолу; об'єм впорскування: 1,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 60 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 8,0 мг ізомера 1 який елюювали спочатку, і 10 мг ізомера 2 який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 9,22 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

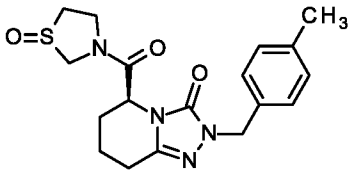
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,617 (0,54), 1,629 (0,55), 1,641 (0,49), 1,703 (0,50), 1,712 (0,48), 1,727 (0,47), 1,736 (0,52), 2,022 (1,00), 2,033 (1,04), 2,044 (0,82), 2,078 (0,73), 2,088 (0,68), 2,274 (16,00), 2,557 (0,73), 2,576 (0,73), 2,589 (1,02), 2,601 (0,86), 2,617 (0,53), 2,630 (0,43), 3,037 (0,51), 3,060 (1,07), 3,082 (1,14), 3,093 (0,85), 3,100 (0,84), 3,117 (0,44), 3,125 (0,49), 3,755 (0,42), 3,770 (0,42), 3,778 (0,77), 3,785 (0,54), 3,800 (0,46), 3,807 (0,42), 4,063 (0,41), 4,082 (0,56), 4,086 (0,53), 4,093 (0,44), 4,105 (0,47), 4,112 (0,48), 4,117 (0,44), 4,162 (0,48), 4,174 (0,85), 4,191 (0,74), 4,198 (0,79), 4,284 (0,75), 4,317 (0,90), 4,418 (1,33), 4,449 (1,48), 4,608 (0,60), 4,613 (0,60),

4,641 (0,49), 4,646 (0,50), 4,753 (7,88), 4,850 (0,71), 4,864 (1,03), 4,874 (0,71), 4,898 (0,46), 4,912 (0,61), 4,921 (0,44), 5,018 (0,94), 5,046 (0,85), 7,103 (0,85), 7,128 (12,94), 7,150 (1,01).

Приклад 194

(5S)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-2-(4-метилбензил)-5-{[(1RS)-1-оксидо-1,3-тіазолідин-3-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 24,8 мг розчиняли у 1,5 мл етанолу; об'єм впорскування: 1,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 60 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 8,0 мг ізомера 1 який елюювали спочатку, і 10 мг ізомера 2 який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

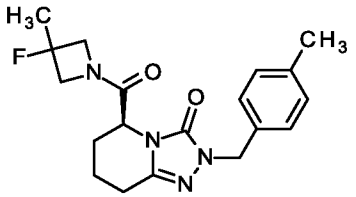
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 11,44 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол; швидкість потоку: 15 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,739 (0,77), 1,994 (1,34), 2,114 (0,42), 2,274 (16,00), 2,560 (1,09), 2,574 (0,86), 2,598 (1,53), 2,610 (0,98), 2,640 (0,61), 2,938 (0,54), 2,972 (0,59), 3,132 (0,43), 3,160 (0,56), 3,181 (0,77), 3,209 (0,40), 3,273 (0,59), 3,972 (1,19), 3,989 (1,18), 3,997 (1,06), 4,108 (0,72), 4,122 (0,72), 4,135 (0,43), 4,286 (0,52), 4,308 (0,71), 4,338 (1,47), 4,371 (1,58), 4,486 (1,01), 4,516 (1,12), 4,606 (1,00), 4,611 (0,98), 4,644 (0,79), 4,756 (6,31), 4,985 (1,16), 4,994 (1,28), 5,010 (0,98), 5,019 (1,39), 5,050 (0,71), 7,130 (14,05).

Приклад 195

(5S)-5-[(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



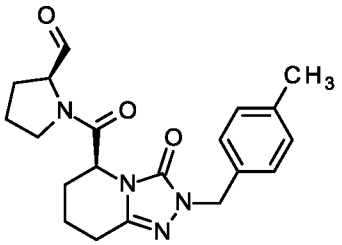
(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 174 мкмоль) закладали у ДМФ (2,0 мл) і N,N-діізопропілетил-амін (79 мкл, 450 мкмоль) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (85,8 мг, 226 мкмоль) і дихлорметан (1,0 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фтор-3-метилазетидину (24,0 мг, 191 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,9 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,569 (3,12), 1,577 (3,06), 1,624 (3,10), 1,632 (3,04), 1,712 (1,77), 1,941 (0,71), 2,011 (0,74), 2,024 (0,68), 2,271 (13,50), 2,577 (1,67), 2,620 (0,50), 3,933 (0,54), 3,951 (0,47), 3,980 (1,33), 3,998 (0,90), 4,028 (0,93), 4,043 (0,99), 4,068 (0,41), 4,253 (0,47), 4,301 (0,51), 4,337 (0,49), 4,389 (0,52), 4,403 (0,55), 4,424 (0,65), 4,448 (0,83), 4,474 (0,70), 4,503 (0,81), 4,519 (1,19), 4,533 (1,19), 4,748 (7,16), 7,126 (16,00).

Приклад 196

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-карбальдегід



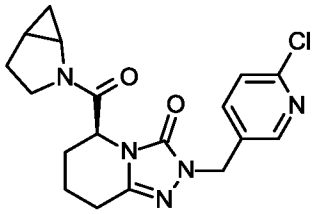
Дихлорид щавлевої кислоти (20 мкл, 230 мкмоль) закладали у дихлорметан (2 мл) і охолоджували до -78 °С. Після цього краплями додавали розчин диметилсульфоксиду (36 мкл, 500 мкмоль) і дихлорметану (1 мл) та продовжували перемішування протягом наступних 15 хв. при температурі -78 °С. Краплями додавали (5S)-5-{[(2S)-2-(гідроксиметил)-піролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (77,8 мг, 210 мкмоль), який розчиняли у дихлорметані (2 мл), і перемішували реакційну суміш протягом наступних 60 хв. при температурі -78 °С. Краплями додавали триетиламін (150 мкл, 1,1 ммоль) і продовжували перемішування протягом наступних 20 хв. при температурі -78 °С. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури. Реакційну суміш змішували з водою. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2; розчинник: метанол/дихлорметан 10/90). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,9 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,81), 0,008 (2,35), 1,013 (0,57), 1,091 (0,63), 1,235 (0,83), 1,645 (0,74), 1,657 (0,74), 1,670 (0,86), 1,691 (0,85), 1,705 (0,93), 1,724 (0,92), 1,735 (1,12), 1,748 (1,29), 1,760 (1,25), 1,771 (1,10), 1,782 (0,89), 1,826 (0,52), 1,842 (0,89), 1,858 (1,06), 1,875 (1,07), 1,883 (1,06), 1,892 (1,32), 1,906 (1,40), 1,922 (1,29), 1,937 (1,22), 1,949 (1,42), 1,966 (1,33), 1,985 (1,17), 1,996 (1,25), 2,011 (1,16), 2,020 (1,35), 2,037 (1,48), 2,049 (1,29), 2,064 (1,15), 2,078 (1,20), 2,086 (1,68), 2,099 (1,92), 2,110 (1,86), 2,122 (0,92), 2,233 (0,40), 2,268 (16,00), 2,327 (0,42), 2,518 (2,56), 2,567 (1,27), 2,575 (1,43), 2,587 (1,83), 2,602 (1,80), 2,616 (0,59), 2,628 (0,66), 2,669 (0,42), 3,184 (1,05), 3,211 (1,19), 3,239 (0,57), 3,248 (0,79), 3,266 (1,32), 3,401 (0,42), 3,425 (0,46), 3,576 (0,44), 3,593 (0,86), 3,600 (0,69), 3,618 (1,06), 3,634 (0,49), 3,745 (0,60), 3,763 (0,86), 3,771 (0,74), 3,785 (0,64), 4,323 (0,62), 4,332 (0,73), 4,338 (1,13), 4,344 (0,76), 4,354 (0,60), 4,359 (0,59), 4,709 (0,52), 4,740 (9,55), 4,780 (0,79), 4,792 (0,69), 4,801 (0,52), 4,838 (1,16), 4,849 (1,96), 4,862 (0,99), 5,000 (0,52), 5,007 (0,50), 5,686 (0,85), 5,701 (0,80), 5,753 (1,65), 5,816 (0,77), 5,832 (0,74), 7,090 (1,40), 7,097 (1,38), 7,112 (9,05), 7,118 (13,08), 7,139 (1,38), 9,344 (3,27), 9,349 (3,19).

Приклад 197

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)-метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (68,0 мг, 220 мкмоль) закладали у ТГФ (3,7 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (109 мг, 286 мкмоль), гідрохлорид (1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гексану (31,6 мг, 264 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 660 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 63,0 мг (77 % від теор. значення) суміші діастереомерів (2 ізомери).

Діастереомерну суміш (2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 63 мг розчиняли у 2 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування:

220 нм]. Після розділення відокремили 15,3 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 17,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

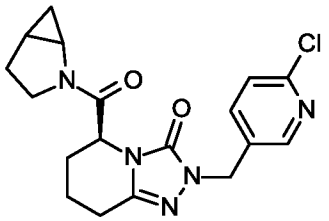
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,91 хв., д.н. > 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IF, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,50), -0,008 (13,97), 0,008 (12,20), 0,146 (1,59), 0,643 (2,92), 0,903 (2,39), 1,755 (2,56), 1,860 (1,94), 1,955 (2,03), 2,044 (2,30), 2,327 (3,18), 2,366 (2,65), 2,523 (9,72), 2,600 (3,54), 2,665 (2,30), 2,670 (3,09), 2,674 (2,56), 2,710 (2,39), 3,148 (2,56), 3,177 (2,56), 3,506 (2,39), 3,610 (1,59), 3,679 (1,50), 3,936 (1,33), 4,743 (1,50), 4,877 (16,00), 4,885 (8,66), 4,934 (2,39), 4,950 (2,74), 4,959 (2,21), 7,504 (6,63), 7,524 (8,49), 7,687 (3,71), 7,693 (5,04), 7,708 (2,74), 7,714 (3,89), 8,296 (5,04), 8,302 (6,72).

Приклад 198

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)-метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)ме-тил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 63 мг розчиняли у 2 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 20:80; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 15,3 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 17,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

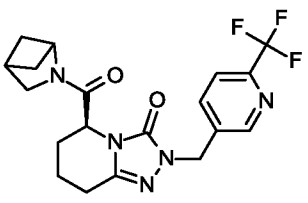
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,28 хв., д.н. = 98 % [колонка: Daicel Chiralpak® IF, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,33), -0,008 (16,00), 0,008 (9,33), 0,146 (1,24), 0,562 (0,89), 0,619 (2,22), 0,625 (2,49), 0,632 (4,00), 0,638 (3,91), 0,645 (2,58), 0,651 (2,13), 0,728 (0,80), 0,796 (1,69), 0,811 (3,38), 0,818 (2,22), 0,834 (3,38), 0,847 (1,60), 1,578 (2,04), 1,756 (3,91), 1,791 (2,93), 1,854 (1,42), 1,862 (1,51), 1,876 (2,13), 1,885 (2,76), 1,894 (2,31), 1,908 (2,22), 1,915 (2,13), 2,028 (3,11), 2,038 (3,02), 2,048 (3,38), 2,086 (1,69), 2,163 (2,58), 2,322 (1,69), 2,327 (2,22), 2,332 (1,69), 2,366 (2,04), 2,518 (12,36), 2,523 (11,82), 2,566 (4,18), 2,580 (3,29), 2,600 (4,09), 2,612 (2,76), 2,641 (1,60), 2,665 (1,87), 2,669 (2,31), 2,674 (1,69), 2,709 (2,13), 2,934 (1,51), 2,955 (3,38), 2,964 (2,04), 2,977 (1,78), 2,986 (3,56), 3,008 (1,42), 3,541 (1,24), 3,702 (4,09), 3,711 (4,80), 3,717 (4,18), 3,726 (4,71), 3,732 (5,24), 3,757 (1,87), 3,764 (1,69), 3,802 (0,98), 4,653 (1,07), 4,850 (1,33), 4,882 (7,20), 4,890 (14,22), 4,896 (13,07), 4,936 (1,07), 5,087 (3,38), 5,094 (4,09), 5,102 (3,73), 5,110 (3,20), 7,505 (7,20), 7,525 (8,98), 7,690 (5,96), 7,697 (5,87), 7,711 (4,98), 7,717 (4,80), 8,300 (6,76), 8,306 (6,49).

Приклад 199

(5S)-5-(2-азабіцикло[2,1,1]гекс-2-ил-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (112 мг, 327 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (161 мг, 425 мкмоль) і N,N-діізо-

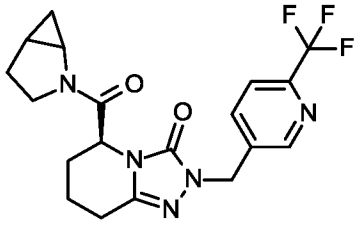
пропілетиламін (570 мкл, 3,3 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв. додавали 2-3-азабіцикло[2,1,1]гексан-трифтороцтову кислоту (77,4 мг, 393 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 60 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 24,2 мг (18 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,67), 0,008 (3,09), 1,223 (0,73), 1,241 (0,84), 1,249 (1,36), 1,267 (1,47), 1,304 (1,61), 1,321 (1,54), 1,330 (1,47), 1,355 (3,02), 1,369 (4,75), 1,383 (2,69), 1,410 (1,26), 1,647 (0,82), 1,744 (1,96), 1,758 (1,82), 1,815 (0,96), 1,856 (1,05), 1,931 (1,87), 2,036 (3,56), 2,072 (0,98), 2,327 (0,98), 2,366 (0,98), 2,558 (3,13), 2,571 (2,48), 2,593 (2,60), 2,605 (3,58), 2,618 (2,08), 2,635 (0,84), 2,647 (1,24), 2,669 (1,26), 2,710 (1,15), 2,861 (1,59), 2,869 (1,57), 2,877 (1,64), 2,932 (1,01), 2,949 (1,05), 3,228 (1,66), 3,252 (2,90), 3,514 (1,43), 3,534 (1,87), 3,634 (1,78), 3,654 (1,26), 4,555 (1,47), 4,573 (1,50), 4,636 (1,03), 4,651 (1,47), 4,663 (1,10), 4,676 (2,08), 4,693 (2,01), 4,896 (1,50), 4,904 (1,78), 4,911 (1,80), 4,919 (1,47), 4,966 (0,73), 5,001 (7,72), 5,018 (5,08), 5,059 (0,70), 7,913 (16,00), 8,645 (5,01).

Приклад 200

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (251 мг, 733 мкмоль) закладали у ТГФ (12 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (362 мг, 953 мкмоль), гідрохлорид (1R,5S)-2-азабіцикло[3,1,0]гексану (105 мг, 880 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (380 мкл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HATU (279 мг, 733 мкмоль), гідрохлорид (1RS,5SR)-2-аза-біцикло[3,1,0]гексану (88 мг, 733 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (127 мкл, 1,7 ммоль) та перемішували протягом наступних 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,0 мг (18 % від теор. значення) суміші діастереомерів (2 ізомери).

Діастереомерну суміш (2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 54 мг розчиняли у 20 мл метанолу; об'єм впорскування: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: діоксид вуглецю/метанол 80:20; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 20,2 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 21,3 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 5,41 хв., д.н. > 99,5 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/метанол 80:20; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

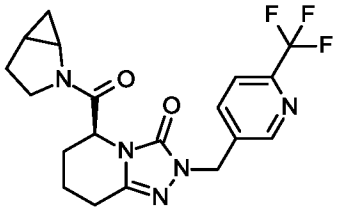
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,66), -0,008 (5,58), 0,008 (5,50), 0,146 (0,59), 0,630 (1,98), 0,637 (1,98), 0,644 (2,57), 0,650 (2,13), 0,657 (1,32), 0,663 (1,17), 0,691 (0,81), 0,711 (0,81), 0,870 (0,81), 0,884 (1,61), 0,906 (1,69), 0,920 (0,73), 1,567 (0,66), 1,651 (0,95), 1,773 (2,13), 1,839 (0,73), 1,862 (1,54), 1,871 (0,95), 1,885 (0,88), 1,894 (0,81), 1,958 (1,47), 1,976 (1,32), 2,029 (1,17), 2,062 (1,83), 2,154 (1,10), 2,323 (1,03), 2,327 (1,39), 2,332 (1,10), 2,366 (1,03), 2,523 (5,43), 2,567 (2,06), 2,578 (1,83), 2,593 (1,98), 2,610 (2,79), 2,651 (1,03), 2,665 (1,47), 2,670 (1,76), 2,674 (1,25), 2,710 (1,17), 3,132 (1,32), 3,152 (1,76), 3,162 (1,69), 3,172 (0,95), 3,183 (1,98), 3,203 (0,81), 3,491 (1,10), 3,497 (1,25), 3,506 (1,91), 3,521 (1,25), 3,584 (1,03), 3,593 (1,10), 3,609 (1,25), 3,619 (1,32), 3,624 (1,10), 3,641 (0,95), 3,649 (0,81), 3,677 (0,73), 3,687 (1,25), 3,693 (1,17), 3,703 (0,73), 3,920 (0,51), 3,943 (0,88), 3,970 (0,51), 4,761 (1,17), 4,769 (0,81), 4,951 (1,69), 4,959 (2,06), 4,965

(2,20), 4,974 (1,76), 5,004 (9,69), 7,908 (10,94), 7,912 (16,00), 8,642 (3,82).

Приклад 201

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 54 мг розчиняли у 20 мл метанолу; об'єм впорскування: 1 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: діоксид вуглецю/метанол 80:20; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 20,2 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 21,3 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

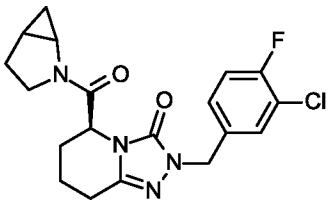
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 6,82 хв., д.н. > 99,5 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/метанол 80:20; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,51), -0,008 (4,45), 0,008 (4,11), 0,146 (0,51), 0,559 (0,56), 0,625 (1,18), 0,630 (1,41), 0,638 (2,42), 0,644 (2,42), 0,651 (1,63), 0,657 (1,30), 0,731 (0,45), 0,751 (0,51), 0,803 (0,96), 0,816 (2,03), 0,838 (2,03), 0,852 (0,96), 1,579 (1,18), 1,745 (1,35), 1,759 (2,37), 1,773 (2,42), 1,794 (2,03), 1,865 (0,90), 1,879 (1,01), 1,889 (1,69), 1,896 (1,35), 1,911 (1,30), 1,918 (1,18), 1,992 (0,90), 2,031 (1,80), 2,039 (1,58), 2,047 (1,58), 2,059 (1,75), 2,185 (1,52), 2,220 (0,90), 2,327 (1,13), 2,332 (0,85), 2,366 (0,79), 2,523 (4,39), 2,563 (2,37), 2,576 (2,03), 2,590 (1,80), 2,609 (2,42), 2,622 (1,63), 2,650 (0,96), 2,665 (1,35), 2,670 (1,41), 2,674 (1,01), 2,710 (0,90), 2,938 (0,90), 2,960 (2,08), 2,970 (1,24), 2,982 (1,01), 2,992 (2,14), 3,014 (0,85), 3,241 (0,51), 3,548 (0,73), 3,554 (0,73), 3,709 (2,42), 3,718 (2,93), 3,725 (2,54), 3,733 (2,76), 3,740 (3,21), 3,764 (1,13), 3,808 (0,51), 4,675 (0,68), 4,975 (0,90), 5,015 (7,21), 5,026 (6,42), 5,067 (0,90), 5,105 (2,03), 5,112 (2,48), 5,120 (2,31), 5,128 (1,97), 7,912 (15,94), 7,915 (16,00), 8,646 (5,41).

Приклад 202

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (533 мг, 1,64 ммоль) закладали у ТГФ (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (809 мг, 2,13 ммоль), гідрохлорид (1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гексану (235 мг, 1,96 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (860 мкл, 4,9 ммоль). Повторно додавали HATU (622 мг, 1,64 ммоль), гідрохлорид (1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гексану (196 мг, 1,63 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (287 мкл, 1,6 ммоль) і перемішували протягом наступних 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 112 мг (18 % від теор. значення) суміші діастереомерів (2 ізомери).

Діастереомерну суміш (2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 112 мг розчиняли у 2 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,35 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 42,1 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 63,6 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

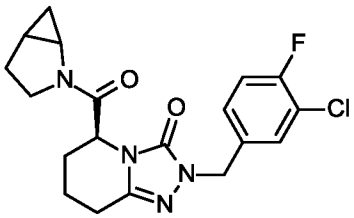
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 7,43 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,67), 0,008 (5,91), 0,146 (0,75), 0,626 (1,68), 0,633 (2,55), 0,639 (2,55), 0,646 (3,07), 0,652 (3,01), 0,659 (1,86), 0,665 (1,62), 0,676 (0,75), 0,693 (1,22), 0,713 (1,22), 0,727 (0,52), 0,870 (1,16), 0,885 (2,26), 0,892 (1,51), 0,906 (2,38), 0,920 (0,99), 1,548 (0,81), 1,569 (0,99), 1,583 (0,87), 1,657 (1,45), 1,692 (1,51), 1,711 (1,39), 1,756 (3,19), 1,770 (2,84), 1,791 (2,09), 1,830 (0,99), 1,840 (1,04), 1,851 (1,16), 1,861 (2,26), 1,871 (1,51), 1,882 (1,45), 1,893 (1,33), 1,946 (1,68), 1,955 (2,09), 1,988 (1,51), 2,008 (1,91), 2,025 (1,51), 2,051 (2,55), 2,059 (2,43), 2,085 (1,22), 2,131 (1,57), 2,139 (1,39), 2,148 (1,62), 2,159 (1,57), 2,168 (1,45), 2,328 (1,04), 2,366 (0,87), 2,523 (4,52), 2,564 (2,61), 2,575 (2,38), 2,591 (2,67), 2,606 (4,00), 2,619 (2,09), 2,635 (0,99), 2,648 (1,51), 2,665 (1,16), 2,670 (1,28), 2,710 (0,93), 3,106 (0,46), 3,131 (2,09), 3,151 (2,96), 3,161 (1,91), 3,172 (1,39), 3,182 (2,67), 3,202 (1,28), 3,483 (1,57), 3,489 (1,74), 3,499 (2,72), 3,504 (2,67), 3,514 (1,74), 3,519 (1,45), 3,582 (1,33), 3,591 (1,45), 3,607 (1,74), 3,616 (1,86), 3,622 (1,57), 3,638 (1,28), 3,648 (1,16), 3,664 (0,81), 3,670 (0,93), 3,680 (1,74), 3,686 (1,62), 3,696 (0,93), 3,918 (0,70), 3,944 (1,28), 3,967 (0,64), 4,736 (1,16), 4,751 (1,68), 4,760 (1,16), 4,817 (16,00), 4,825 (9,39), 4,942 (2,43), 4,950 (2,84), 4,957 (3,01), 4,966 (2,32), 7,228 (2,03), 7,234 (2,20), 7,243 (2,67), 7,248 (3,01), 7,255 (2,84), 7,260 (2,61), 7,372 (5,62), 7,395 (7,59), 7,417 (4,35), 7,435 (3,71), 7,453 (3,71).

Приклад 203

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 112 мг розчиняли у 2 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,35 мл; колонка: Daiceandrel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 42,1 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 63,6 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 10,06 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® AY-H 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

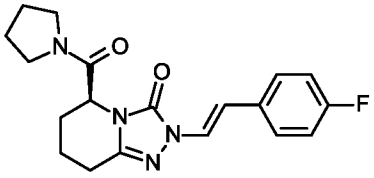
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (4,82), 0,008 (3,02), 0,564 (0,72), 0,577 (0,47), 0,619 (1,70), 0,625 (1,95), 0,632 (3,12), 0,638 (3,02), 0,645 (2,02), 0,651 (1,67), 0,729 (0,60), 0,750 (0,60), 0,798 (1,29), 0,813 (2,58), 0,820 (1,70), 0,826 (1,61), 0,834 (2,55), 0,848 (1,13), 1,554 (1,32), 1,567 (1,48), 1,575 (1,42), 1,590 (1,51), 1,726 (1,32), 1,741 (2,27), 1,755 (3,06), 1,770 (2,93), 1,776 (2,83), 1,791 (2,30), 1,806 (0,94), 1,855 (1,07), 1,862 (1,20), 1,877 (1,45), 1,886 (2,14), 1,894 (1,83), 1,909 (1,83), 1,915 (1,73), 1,973 (0,57), 1,994 (1,10), 2,007 (1,39), 2,018 (2,30), 2,026 (2,30), 2,032 (2,30), 2,041 (2,39), 2,053 (2,61), 2,061 (2,39), 2,084 (1,39), 2,099 (1,01), 2,161 (2,08), 2,195 (1,20), 2,328 (0,60), 2,366 (0,54), 2,524 (3,59), 2,559 (2,80), 2,572 (2,46), 2,586 (2,14), 2,597 (2,14), 2,606 (2,93), 2,619 (1,98), 2,638 (0,88), 2,647 (1,07), 2,661 (0,82), 2,670 (0,69), 2,710 (0,50), 2,935 (1,23), 2,957 (2,65), 2,966 (1,57), 2,979 (1,45), 2,989 (2,77), 3,010 (1,13), 3,243 (0,76), 3,528 (0,47), 3,534 (0,50), 3,544 (0,88), 3,549 (0,85), 3,559 (0,47), 3,705 (2,93), 3,714 (3,46), 3,721 (3,31), 3,733 (3,69), 3,758 (1,42), 3,765 (1,23), 3,778 (0,44), 3,805 (0,66), 4,649 (0,69), 4,658 (0,79), 4,664 (0,82), 4,674 (0,60), 4,821 (4,98), 4,833 (16,00), 5,093 (2,68), 5,100 (3,18), 5,108 (2,87), 5,115 (2,46), 7,226 (2,02), 7,232 (2,11), 7,238 (2,20), 7,244 (2,52), 7,248 (2,83), 7,253 (2,68), 7,260 (2,52), 7,265 (2,14), 7,372 (4,63), 7,396 (6,17), 7,417 (3,62), 7,437 (3,94), 7,442 (3,75), 7,455 (3,87), 7,460 (3,53).

Приклад 204

(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]-

триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



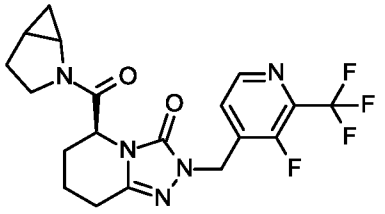
(5S)-2-[(E)-2-(4-фторфеніл)вініл]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (195 мг, 643 мкмоль) закладали у ТГФ (6,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (317 мг, 836 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (560 мкл, 3,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (64 мкл, 770 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 68,5 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,95), -0,008 (8,77), 0,008 (8,91), 0,146 (1,02), 1,288 (0,66), 1,732 (1,97), 1,743 (1,83), 1,768 (4,16), 1,783 (8,84), 1,800 (12,20), 1,817 (9,42), 1,832 (3,00), 1,893 (1,17), 1,905 (2,63), 1,922 (7,96), 1,938 (10,08), 1,955 (6,06), 1,973 (1,75), 1,988 (1,61), 2,014 (2,05), 2,024 (3,14), 2,047 (2,56), 2,056 (1,97), 2,062 (1,97), 2,072 (2,41), 2,085 (3,43), 2,091 (2,19), 2,099 (1,97), 2,327 (1,39), 2,366 (1,39), 2,523 (5,11), 2,613 (1,32), 2,627 (1,46), 2,638 (1,17), 2,655 (3,58), 2,670 (4,75), 2,680 (3,58), 2,695 (3,00), 2,704 (3,00), 2,716 (5,11), 2,728 (2,92), 2,746 (1,24), 2,758 (1,83), 2,771 (0,88), 3,238 (1,39), 3,256 (3,21), 3,268 (3,51), 3,285 (6,94), 3,344 (7,67), 3,356 (3,21), 3,361 (3,87), 3,374 (3,73), 3,391 (1,90), 3,457 (1,83), 3,474 (3,80), 3,482 (2,85), 3,491 (2,34), 3,499 (4,89), 3,516 (2,19), 3,611 (2,26), 3,627 (4,53), 3,635 (2,34), 3,644 (2,70), 3,652 (3,65), 3,669 (1,61), 4,791 (4,09), 4,800 (4,68), 4,806 (5,33), 4,815 (3,95), 5,754 (1,61), 6,747 (8,77), 6,783 (9,94), 7,121 (7,67), 7,144 (16,00), 7,166 (8,62), 7,330 (11,69), 7,367 (10,37), 7,519 (8,18), 7,533 (9,28), 7,541 (8,99), 7,555 (7,67).

Приклад 205

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-азабіцикло[3,1,0]гекс-2-ил-карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



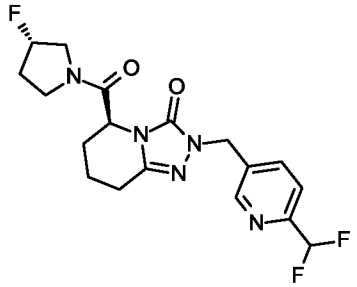
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (52,0 мг, 144 мкмоль) закладали у ТГФ (130 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (71,3 мг, 188 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (76 мкл, 430 мкмоль) і гідрохлорид (1RS,5SR)-2-азабіцикло-[3,1,0]гексану (20,7 мг, 173 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,0 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (14,61), 0,146 (1,74), 0,562 (0,63), 0,640 (2,99), 0,728 (0,49), 0,805 (0,90), 0,820 (1,88), 0,842 (1,88), 0,856 (0,83), 0,907 (0,56), 1,595 (1,25), 1,773 (3,20), 1,795 (2,43), 1,861 (1,11), 1,889 (1,67), 1,912 (1,25), 1,991 (1,32), 2,071 (2,02), 2,192 (1,67), 2,327 (2,23), 2,366 (2,16), 2,523 (7,51), 2,563 (2,92), 2,578 (2,37), 2,592 (2,09), 2,625 (2,92), 2,670 (3,27), 2,710 (2,16), 2,942 (0,90), 2,965 (1,81), 2,974 (1,04), 2,996 (2,09), 3,016 (0,83), 3,151 (0,56), 3,512 (0,63), 3,556 (0,63), 3,715 (2,23), 3,740 (2,99), 3,765 (1,04), 3,814 (0,49), 4,682 (0,63), 4,777 (0,42), 4,977 (0,63), 5,076 (9,25), 5,122 (2,23), 5,129 (2,30), 5,138 (2,16), 7,549 (2,50), 7,562 (4,52), 7,575 (2,71), 8,562 (4,94), 8,574 (5,08).

Приклад 206

(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



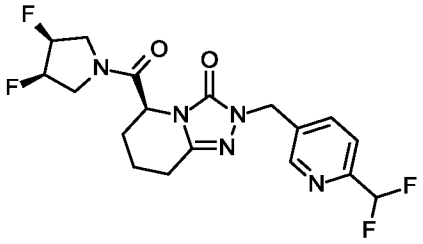
(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, чистота 25 %, 77,1 мкмоль) закладали у ТГФ (800 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали (3S)-3-фторпіролідин (8,24 мг, 92,5 мкмоль), HATU (38,1 мг, 100 мкмоль) і триетиламін (54 мкл, 390 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,8 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,69), 0,146 (0,74), 0,950 (0,66), 1,007 (0,42), 1,732 (3,05), 1,874 (0,54), 1,914 (0,71), 1,998 (2,72), 2,026 (1,96), 2,090 (2,37), 2,106 (2,49), 2,137 (1,90), 2,268 (1,44), 2,327 (1,00), 2,366 (0,80), 2,565 (3,31), 2,605 (4,05), 2,648 (1,58), 2,665 (1,37), 2,710 (0,88), 3,273 (1,54), 3,302 (2,23), 3,320 (2,42), 3,368 (3,38), 3,396 (3,86), 3,406 (3,83), 3,468 (4,74), 3,494 (5,02), 3,523 (5,54), 3,546 (4,81), 3,572 (4,14), 3,599 (4,61), 3,636 (4,12), 3,654 (3,67), 3,679 (3,24), 3,705 (2,27), 3,725 (2,15), 3,745 (3,12), 3,775 (2,34), 3,786 (2,18), 3,857 (2,61), 3,918 (0,97), 3,943 (1,47), 4,008 (0,83), 4,039 (0,69), 4,688 (0,97), 4,698 (1,25), 4,704 (1,28), 4,713 (1,00), 4,746 (1,23), 4,761 (1,63), 4,769 (1,26), 4,818 (0,85), 4,831 (1,23), 4,870 (1,11), 4,955 (16,00), 5,261 (1,33), 5,350 (0,68), 5,392 (1,59), 5,481 (0,69), 5,515 (0,81), 6,807 (4,02), 6,944 (7,57), 7,081 (3,72), 7,682 (5,61), 7,702 (7,55), 7,819 (4,74), 7,839 (3,67), 8,563 (6,89).

Приклад 207

(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, чистота 25 %, 77,1 мкмоль) закладали у ТГФ (800 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали (3R,4S)-3,4-дифторпіролідин (9,91 мг, 92,5 мкмоль), HATU (38,1 мг, 100 мкмоль) і триетиламін (54 мкл, 390 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 16,4 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

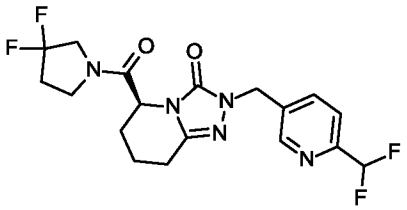
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,154 (1,88), -0,013 (16,00), 0,141 (1,83), 0,941 (0,39), 1,657 (0,55), 1,729 (0,61), 1,769 (0,33), 1,952 (0,39), 1,966 (0,55), 2,013 (0,66), 2,032 (0,50), 2,055 (0,55), 2,067 (0,50), 2,076 (0,50), 2,089 (0,44), 2,125 (0,33), 2,322 (2,33), 2,327 (1,77), 2,361 (2,05), 2,518 (5,92), 2,561 (1,38), 2,572 (0,94), 2,585 (0,89), 2,598 (1,33), 2,660 (1,83), 2,664 (2,44), 2,705 (1,94), 3,347 (0,39), 3,448 (0,33), 3,486 (0,39), 3,530 (0,50), 3,612 (0,33), 3,665 (0,39), 3,681 (0,55), 3,698 (0,66), 3,723 (0,55), 3,750 (0,44), 3,763 (0,39), 3,921 (0,39), 3,966 (0,33), 3,983 (0,39), 4,170

(0,39), 4,789 (0,89), 4,801 (1,27), 4,952 (5,04), 5,242 (0,39), 5,250 (0,39), 5,282 (0,33), 5,327 (0,44), 5,344 (0,39), 5,359 (0,33), 5,386 (0,44), 5,395 (0,50), 5,412 (0,39), 5,425 (0,33), 5,453 (0,39), 5,491 (0,39), 6,802 (0,94), 6,939 (2,05), 7,076 (1,00), 7,676 (1,38), 7,697 (1,88), 7,812 (1,27), 7,833 (1,00), 8,556 (2,10).

Приклад 208

(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



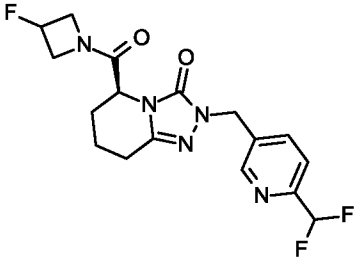
(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, чистота 25 %, 77,1 мкмоль) закладали у ТГФ (800 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 3,3-дифторпіролідин (9,91 мг, 92,5 мкмоль), HATU (38,1 мг, 100 мкмоль) і триетиламін (54 мкл, 390 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 24,3 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,38), 0,146 (1,30), 1,041 (1,65), 1,673 (1,23), 1,731 (1,69), 2,002 (1,76), 2,012 (1,88), 2,047 (1,38), 2,327 (1,50), 2,366 (1,73), 2,381 (1,04), 2,410 (1,27), 2,431 (1,11), 2,563 (3,80), 2,573 (3,95), 2,588 (3,80), 2,605 (3,84), 2,648 (1,30), 2,670 (2,00), 2,710 (1,92), 2,884 (1,00), 3,533 (1,38), 3,541 (1,61), 3,550 (2,19), 3,560 (2,42), 3,580 (1,19), 3,636 (0,50), 3,668 (1,46), 3,703 (1,69), 3,747 (0,88), 3,782 (2,30), 3,811 (2,57), 3,829 (0,81), 3,891 (0,77), 3,909 (1,61), 3,935 (1,15), 3,953 (0,50), 3,993 (0,96), 4,021 (0,77), 4,037 (0,92), 4,065 (0,61), 4,148 (0,58), 4,179 (0,92), 4,206 (0,92), 4,759 (1,27), 4,774 (1,88), 4,784 (1,38), 4,831 (1,27), 4,846 (1,76), 4,856 (1,27), 4,957 (16,00), 6,806 (3,72), 6,943 (7,10), 7,081 (3,41), 7,682 (4,87), 7,702 (6,71), 7,820 (3,84), 7,840 (2,95), 8,157 (0,81), 8,563 (5,14).

Приклад 209

(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-{[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, чистота 25 %, 77,1 мкмоль) закладали у ТГФ (800 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 3-фторазетидин (6,95 мг, 92,5 мкмоль), HATU (38,1 мг, 100 мкмоль) і триетиламін (54 мкл, 390 мкмоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,2 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

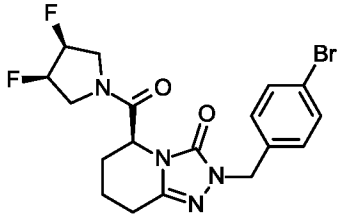
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,89), -0,031 (0,40), -0,026 (0,55), -0,024 (0,65), -0,020 (0,84), -0,018 (1,09), -0,015 (1,39), -0,008 (16,00), -0,007 (12,42), 0,008 (15,60), 0,015 (1,74), 0,018 (0,94), 0,021 (0,70), 0,026 (0,45), 0,028 (0,40), 0,033 (0,35), 0,146 (1,94), 0,990 (0,55), 1,701 (1,19), 1,709 (1,24), 1,939 (0,60), 1,949 (0,75), 1,965 (0,80), 1,975 (0,80), 2,008 (0,70), 2,323 (1,64), 2,327 (2,43), 2,332 (1,84), 2,366 (1,79), 2,445 (0,45), 2,464 (0,70), 2,523 (5,42), 2,526 (4,02),

2,558 (2,09), 2,562 (1,94), 2,566 (1,44), 2,569 (1,19), 2,572 (1,19), 2,579 (1,84), 2,594 (2,34), 2,606 (1,29), 2,622 (0,75), 2,636 (0,80), 2,649 (0,45), 2,665 (1,79), 2,670 (2,34), 2,674 (1,84), 2,709 (1,74), 3,930 (0,55), 3,963 (0,60), 3,994 (0,50), 4,023 (0,40), 4,173 (0,40), 4,216 (0,35), 4,225 (0,50), 4,238 (0,50), 4,255 (0,50), 4,273 (0,65), 4,296 (0,55), 4,326 (0,45), 4,367 (0,45), 4,393 (0,35), 4,432 (0,40), 4,459 (0,45), 4,504 (0,40), 4,521 (0,35), 4,548 (1,44), 4,561 (2,14), 4,573 (1,49), 4,688 (0,35), 4,715 (0,35), 4,958 (5,47), 5,351 (0,35), 5,407 (0,40), 5,496 (0,40), 6,805 (1,64), 6,942 (3,03), 7,080 (1,59), 7,680 (1,84), 7,700 (2,48), 7,823 (1,74), 7,842 (1,34), 8,568 (2,68).

Приклад 210

(5S)-2-(4-бромбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



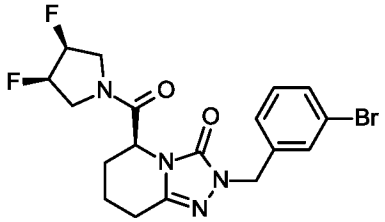
(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (134 мг, чистота 47 %, 179 мкмоль) закладали у ТГФ (2,6 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (88,1 мг, 232 мкмоль) і N,N-діізопропіл-етиламін (250 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (30,8 мг, 214 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,3 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,174 (0,60), 1,664 (1,05), 1,725 (1,31), 1,925 (0,44), 1,959 (1,00), 1,988 (1,71), 2,004 (1,29), 2,029 (0,82), 2,038 (0,89), 2,046 (0,97), 2,054 (0,92), 2,063 (0,77), 2,073 (0,69), 2,081 (0,76), 2,089 (0,65), 2,328 (0,44), 2,558 (2,09), 2,569 (1,44), 2,583 (1,90), 2,596 (2,49), 2,608 (1,43), 2,628 (0,55), 2,639 (0,85), 2,669 (0,53), 3,452 (0,51), 3,486 (0,85), 3,507 (0,62), 3,524 (0,76), 3,533 (1,02), 3,542 (0,96), 3,566 (0,44), 3,575 (0,63), 3,586 (0,41), 3,612 (0,67), 3,626 (0,77), 3,645 (0,46), 3,659 (0,54), 3,668 (0,75), 3,682 (1,08), 3,701 (1,39), 3,715 (0,85), 3,724 (0,88), 3,733 (0,89), 3,753 (0,84), 3,764 (0,80), 3,786 (0,45), 3,799 (0,43), 3,863 (0,66), 3,905 (0,49), 3,925 (0,65), 3,939 (0,74), 3,953 (0,43), 3,974 (0,70), 3,988 (0,71), 4,003 (0,56), 4,020 (0,50), 4,127 (0,45), 4,142 (0,52), 4,156 (0,50), 4,169 (0,84), 4,183 (0,56), 4,196 (0,49), 4,211 (0,46), 4,789 (16,00), 5,254 (0,70), 5,264 (0,73), 5,275 (0,83), 5,285 (0,70), 5,296 (0,53), 5,310 (0,50), 5,327 (0,60), 5,336 (0,57), 5,349 (0,66), 5,364 (0,57), 5,377 (0,74), 5,387 (0,87), 5,398 (0,73), 5,406 (0,76), 5,416 (0,71), 5,428 (0,49), 5,439 (0,50), 5,448 (0,55), 5,472 (0,61), 5,479 (0,63), 5,492 (0,48), 7,173 (4,16), 7,180 (4,90), 7,194 (5,08), 7,201 (5,37), 7,527 (7,08), 7,545 (5,88), 7,548 (5,94).

Приклад 211

(5S)-2-(3-бромбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (128 мг, чистота 59 %, 215 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (106 мг, 279 мкмоль) і N,N-діізопропіл-етиламін (300 мкл, 1,7 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (37,0 мг, 258 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу

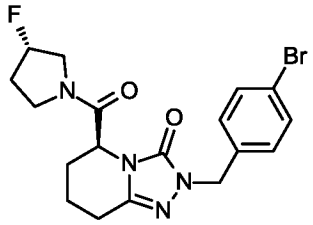
відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,2 мг (24 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,670 (1,28), 1,695 (0,91), 1,730 (1,61), 1,928 (0,54), 1,962 (1,20), 2,011 (1,55), 2,019 (1,18), 2,036 (0,94), 2,046 (1,09), 2,054 (1,18), 2,062 (1,15), 2,073 (1,00), 2,081 (0,85), 2,089 (0,96), 2,096 (0,81), 2,327 (0,54), 2,560 (1,83), 2,571 (2,22), 2,582 (1,65), 2,596 (2,31), 2,608 (3,03), 2,620 (1,72), 2,638 (0,65), 2,650 (1,00), 2,665 (0,85), 3,455 (0,57), 3,489 (1,00), 3,510 (0,74), 3,517 (0,80), 3,526 (0,87), 3,537 (1,22), 3,545 (1,15), 3,580 (0,80), 3,616 (0,78), 3,630 (0,91), 3,649 (0,54), 3,671 (0,89), 3,685 (1,24), 3,704 (1,54), 3,718 (0,98), 3,726 (1,29), 3,740 (0,89), 3,757 (1,05), 3,769 (1,07), 3,791 (0,50), 3,803 (0,52), 3,870 (0,80), 3,925 (0,81), 3,939 (0,85), 3,954 (0,50), 3,975 (0,85), 3,989 (0,81), 4,004 (0,52), 4,017 (0,46), 4,133 (0,54), 4,148 (0,59), 4,161 (0,57), 4,175 (0,96), 4,189 (0,65), 4,201 (0,57), 4,217 (0,52), 4,795 (2,35), 4,807 (3,61), 4,823 (16,00), 4,868 (0,41), 5,255 (0,83), 5,266 (0,87), 5,276 (0,98), 5,286 (0,81), 5,299 (0,61), 5,329 (0,70), 5,339 (0,70), 5,351 (0,78), 5,366 (0,68), 5,377 (0,91), 5,389 (1,05), 5,400 (0,83), 5,408 (0,89), 5,417 (0,83), 5,429 (0,59), 5,442 (0,59), 5,459 (0,74), 5,472 (0,72), 5,481 (0,74), 5,495 (0,57), 7,221 (1,92), 7,237 (3,02), 7,288 (2,18), 7,292 (2,61), 7,308 (3,75), 7,311 (4,42), 7,327 (1,78), 7,331 (2,05), 7,435 (5,42), 7,476 (3,16), 7,495 (2,57).

Приклад 212

(5S)-2-(4-бромбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



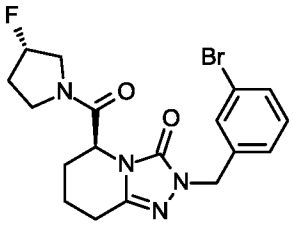
(5S)-2-(4-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (134 мг, чистота 47 %, 179 мкмоль) закладали у ТГФ (2,6 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (88,1 мг, 232 мкмоль) і N,N-діізопропіл-етиламін (250 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (26,9 мг, 214 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,7 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,20), -0,008 (9,55), 0,008 (10,75), 0,146 (1,20), 0,940 (0,85), 0,956 (0,80), 1,728 (4,00), 1,913 (0,90), 2,027 (1,60), 2,085 (2,35), 2,133 (1,70), 2,267 (1,45), 2,327 (1,60), 2,366 (0,85), 2,558 (3,25), 2,573 (2,10), 2,600 (3,30), 2,642 (1,30), 2,670 (1,75), 2,709 (0,90), 3,268 (0,95), 3,287 (2,35), 3,344 (1,60), 3,367 (1,10), 3,392 (1,15), 3,464 (0,90), 3,491 (1,10), 3,606 (0,70), 3,633 (3,60), 3,651 (2,55), 3,657 (2,65), 3,675 (1,95), 3,700 (1,40), 3,722 (1,45), 3,742 (2,65), 3,765 (2,00), 3,786 (1,55), 3,855 (3,20), 4,674 (1,50), 4,684 (1,85), 4,690 (1,95), 4,699 (1,55), 4,731 (1,90), 4,746 (3,25), 4,756 (1,90), 4,785 (16,00), 4,830 (0,70), 5,258 (1,70), 5,389 (2,05), 5,510 (1,10), 7,175 (6,10), 7,181 (8,15), 7,196 (8,05), 7,202 (8,55), 7,520 (1,90), 7,526 (13,45), 7,547 (12,20).

Приклад 213

(5S)-2-(3-бромбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



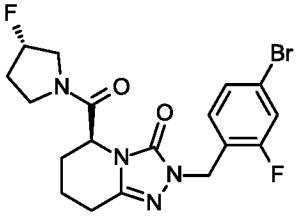
(5S)-2-(3-бромбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (128 мг, чистота 59 %, 215 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (106 мг, 279 мкмоль) і N,N-діізопропіл-етиламін (300 мкл, 1,7 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (32,4 мг, 258 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,5 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,62), 0,146 (0,65), 1,719 (3,49), 1,732 (4,21), 1,871 (0,78), 1,881 (0,75), 1,906 (1,01), 1,995 (1,21), 2,008 (1,21), 2,021 (1,76), 2,064 (1,67), 2,089 (2,48), 2,101 (2,74), 2,126 (1,76), 2,138 (2,02), 2,220 (1,08), 2,242 (1,08), 2,269 (1,47), 2,327 (0,95), 2,366 (0,69), 2,561 (2,45), 2,570 (2,78), 2,587 (2,12), 2,613 (3,46), 2,654 (1,34), 2,669 (1,50), 2,710 (0,82), 3,273 (0,85), 3,347 (1,21), 3,369 (1,14), 3,397 (1,18), 3,405 (1,14), 3,458 (0,85), 3,466 (0,88), 3,494 (1,14), 3,503 (1,08), 3,613 (0,69), 3,638 (3,89), 3,655 (2,61), 3,663 (2,81), 3,680 (2,06), 3,704 (1,50), 3,722 (1,60), 3,742 (3,23), 3,770 (2,06), 3,785 (2,06), 3,856 (3,33), 4,691 (1,53), 4,700 (1,86), 4,706 (1,99), 4,715 (1,57), 4,747 (1,96), 4,756 (2,25), 4,762 (2,58), 4,772 (1,99), 4,819 (16,00), 4,866 (0,88), 5,260 (1,63), 5,390 (2,22), 5,512 (1,21), 7,222 (2,94), 7,241 (4,70), 7,291 (4,70), 7,311 (7,93), 7,330 (3,69), 7,436 (7,09), 7,475 (4,34), 7,495 (3,56).

Приклад 214

(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (85,0 мг, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (110 мг, 290 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (33,6 мг, 267 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,1 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

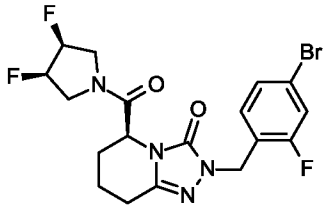
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,07), -0,008 (15,92), 0,008 (15,04), 0,146 (1,91), 1,722 (6,61), 1,861 (1,35), 1,895 (1,67), 2,021 (2,87), 2,087 (3,82), 2,135 (2,63), 2,265 (2,31), 2,327 (3,26), 2,366 (2,55), 2,524 (9,47), 2,569 (3,42), 2,597 (5,17), 2,639 (1,99), 2,670 (3,34), 2,710 (2,47), 3,364 (1,67), 3,391 (1,83), 3,462 (1,27), 3,488 (1,83), 3,604 (1,19), 3,630 (6,05), 3,655 (4,38), 3,673 (3,18), 3,693 (2,31), 3,718 (2,55), 3,740 (4,38), 3,764 (3,42), 3,782 (2,79), 3,851 (5,25), 4,669 (2,55), 4,678 (3,34), 4,684 (3,50), 4,693 (2,71), 4,726 (3,18), 4,735 (3,58), 4,741 (4,22), 4,750 (3,18),

4,772 (3,90), 4,811 (16,00), 4,837 (10,27), 4,877 (2,71), 5,257 (2,63), 5,388 (3,42), 5,509 (1,83), 7,188 (3,98), 7,204 (7,08), 7,208 (8,68), 7,224 (4,06), 7,229 (4,70), 7,403 (8,36), 7,408 (8,60), 7,428 (7,24), 7,543 (7,56), 7,547 (7,16), 7,567 (7,72), 7,572 (7,24), 8,559 (0,64).

Приклад 215

(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



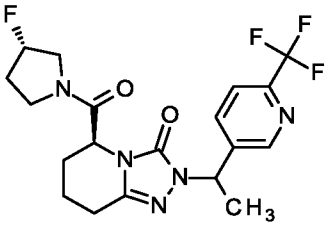
(5S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (85,0 мг, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (110 мг, 290 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (38,4 мг, 267 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,6 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,70), -0,008 (5,71), 0,008 (5,79), 0,146 (0,63), 1,636 (2,03), 1,661 (2,64), 1,670 (2,35), 1,685 (1,84), 1,699 (2,42), 1,711 (2,93), 1,720 (3,34), 1,734 (2,81), 1,911 (1,09), 1,953 (2,49), 1,962 (2,18), 1,978 (1,62), 1,998 (3,20), 2,022 (2,03), 2,032 (2,28), 2,040 (2,49), 2,048 (2,42), 2,056 (1,91), 2,067 (1,82), 2,073 (2,20), 2,083 (1,69), 2,327 (0,99), 2,366 (0,68), 2,577 (4,65), 2,591 (6,34), 2,603 (3,56), 2,621 (1,36), 2,633 (2,18), 2,646 (1,14), 2,665 (0,92), 2,670 (1,19), 2,674 (0,94), 2,710 (0,80), 3,448 (1,23), 3,457 (0,77), 3,483 (2,13), 3,504 (1,55), 3,511 (1,57), 3,521 (1,84), 3,530 (2,59), 3,538 (2,37), 3,563 (1,09), 3,573 (1,60), 3,583 (1,02), 3,611 (1,67), 3,624 (1,96), 3,643 (1,19), 3,657 (1,33), 3,666 (1,86), 3,680 (2,74), 3,698 (3,46), 3,713 (2,13), 3,722 (2,13), 3,731 (2,32), 3,751 (2,06), 3,761 (2,03), 3,783 (1,16), 3,796 (1,14), 3,825 (0,75), 3,861 (1,65), 3,902 (1,23), 3,921 (1,62), 3,935 (1,89), 3,950 (1,14), 3,971 (1,79), 3,985 (1,84), 4,000 (1,14), 4,013 (1,04), 4,124 (1,14), 4,138 (1,31), 4,152 (1,26), 4,166 (2,15), 4,179 (1,38), 4,192 (1,26), 4,208 (1,14), 4,778 (7,46), 4,785 (7,24), 4,795 (4,72), 4,816 (16,00), 4,830 (9,08), 4,838 (9,27), 4,869 (1,48), 4,877 (2,25), 5,243 (1,14), 5,252 (1,79), 5,265 (1,79), 5,274 (2,03), 5,283 (1,69), 5,295 (1,31), 5,327 (1,48), 5,336 (1,50), 5,348 (1,60), 5,363 (1,43), 5,375 (1,89), 5,386 (2,25), 5,398 (1,86), 5,406 (1,91), 5,414 (1,69), 5,425 (1,23), 5,439 (1,23), 5,456 (1,52), 5,470 (1,57), 5,478 (1,62), 5,492 (1,21), 5,501 (0,80), 7,180 (3,00), 7,188 (3,53), 7,200 (6,70), 7,208 (7,53), 7,221 (3,87), 7,228 (4,16), 7,405 (8,08), 7,425 (6,80), 7,545 (7,07), 7,549 (4,96), 7,569 (7,21), 7,573 (4,99).

Приклад 216

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 1) (75,0 мг, 210 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (104 мг, 274 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (180 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (31,7 мг, 253 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а

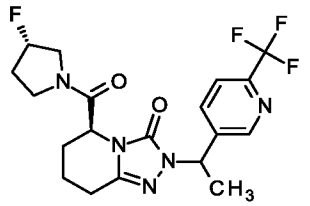
органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,5 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,57), -0,008 (4,90), 0,008 (5,76), 0,146 (0,57), 1,681 (15,40), 1,699 (16,00), 1,723 (3,24), 1,735 (4,02), 1,747 (3,10), 1,851 (0,68), 1,861 (0,66), 1,887 (0,87), 1,960 (0,90), 1,972 (0,80), 1,985 (1,13), 1,995 (1,46), 2,009 (1,24), 2,061 (1,64), 2,075 (1,83), 2,092 (2,11), 2,126 (1,21), 2,153 (0,79), 2,210 (0,88), 2,231 (0,83), 2,259 (1,15), 2,322 (0,79), 2,327 (1,06), 2,366 (0,60), 2,523 (3,39), 2,569 (1,87), 2,586 (1,53), 2,593 (2,30), 2,609 (1,29), 2,648 (2,28), 2,656 (2,47), 2,669 (2,14), 2,689 (1,02), 2,697 (1,10), 2,710 (1,06), 3,273 (0,63), 3,348 (0,74), 3,361 (0,69), 3,370 (0,74), 3,397 (0,79), 3,405 (0,82), 3,459 (0,61), 3,467 (0,66), 3,494 (0,93), 3,503 (0,87), 3,590 (0,57), 3,616 (1,31), 3,638 (2,46), 3,661 (1,94), 3,689 (0,83), 3,704 (2,09), 3,728 (2,05), 3,750 (1,64), 3,769 (1,31), 3,838 (2,57), 4,644 (1,23), 4,654 (1,51), 4,659 (1,64), 4,669 (1,23), 4,703 (1,53), 4,713 (1,84), 4,719 (2,05), 4,728 (1,56), 5,256 (1,31), 5,388 (1,32), 5,468 (1,95), 5,477 (2,49), 5,486 (2,09), 5,495 (2,76), 7,883 (4,74), 7,903 (6,80), 7,999 (3,75), 8,019 (2,72), 8,705 (5,28).

Приклад 217

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



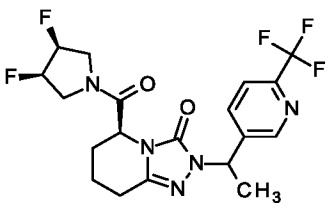
(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 2) (65,0 мг, 177 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (87,2 мг, 230 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (26,7 мг, 212 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,2 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,56), -0,008 (4,61), 0,008 (4,37), 0,146 (0,49), 1,677 (15,68), 1,694 (16,00), 1,746 (1,65), 1,884 (0,49), 1,924 (0,75), 2,010 (0,61), 2,084 (1,67), 2,104 (1,72), 2,259 (1,02), 2,327 (1,12), 2,367 (0,53), 2,586 (1,62), 2,602 (1,34), 2,612 (1,51), 2,626 (1,26), 2,655 (1,99), 2,665 (1,94), 2,669 (1,96), 2,697 (0,78), 2,710 (0,80), 2,882 (0,51), 3,247 (0,49), 3,275 (0,90), 3,371 (0,65), 3,379 (0,68), 3,441 (0,53), 3,468 (0,77), 3,618 (1,89), 3,634 (1,74), 3,646 (1,36), 3,676 (0,97), 3,715 (1,48), 3,738 (1,51), 3,759 (1,17), 3,777 (1,00), 3,842 (2,06), 4,689 (1,02), 4,698 (1,24), 4,704 (1,33), 4,713 (0,99), 4,746 (1,26), 4,754 (1,46), 4,761 (1,69), 4,770 (1,26), 5,245 (1,06), 5,377 (1,46), 5,489 (1,69), 5,498 (2,54), 5,506 (2,30), 5,515 (2,09), 7,900 (3,88), 7,920 (6,69), 7,974 (2,72), 7,994 (1,62), 8,663 (4,90).

Приклад 218

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)-піридин-3-іл]етил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



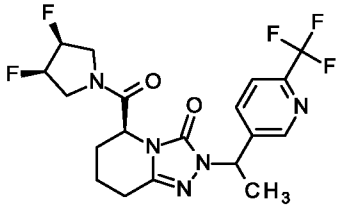
(5S)-3-оксо-2-{(1R)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 1) (75,0 мг, 210 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (104 мг, 274 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (180 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (36,3 мг, 253 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,4 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,11), -0,008 (9,41), 0,008 (9,45), 0,146 (1,07), 1,406 (0,97), 1,679 (15,86), 1,697 (16,00), 1,719 (2,58), 1,943 (1,32), 1,968 (0,93), 1,976 (1,29), 1,990 (1,29), 2,022 (1,15), 2,041 (1,25), 2,048 (1,29), 2,058 (1,22), 2,077 (1,00), 2,322 (1,65), 2,327 (2,29), 2,332 (1,75), 2,523 (6,59), 2,569 (2,04), 2,584 (2,18), 2,595 (2,61), 2,606 (1,93), 2,619 (1,32), 2,652 (2,79), 2,665 (3,15), 2,669 (3,04), 2,674 (2,51), 2,694 (1,36), 2,709 (1,32), 3,491 (1,18), 3,511 (0,89), 3,528 (1,04), 3,537 (1,43), 3,545 (1,32), 3,579 (0,93), 3,617 (0,97), 3,630 (1,11), 3,673 (1,15), 3,687 (1,61), 3,703 (1,79), 3,722 (1,57), 3,736 (1,07), 3,753 (1,25), 3,766 (1,15), 3,801 (0,93), 3,842 (1,04), 3,882 (0,79), 3,915 (0,93), 3,928 (1,15), 3,965 (1,04), 3,978 (1,00), 4,116 (0,79), 4,131 (0,75), 4,146 (1,00), 4,158 (0,79), 4,744 (2,72), 4,758 (3,69), 4,768 (2,51), 5,251 (1,04), 5,262 (1,00), 5,272 (1,07), 5,303 (0,79), 5,312 (0,79), 5,319 (0,89), 5,329 (0,86), 5,342 (0,89), 5,365 (0,89), 5,376 (1,07), 5,385 (1,07), 5,396 (1,07), 5,404 (1,04), 5,418 (1,04), 5,427 (0,79), 5,452 (1,36), 5,470 (2,86), 5,485 (3,19), 5,500 (2,76), 5,516 (0,82), 7,884 (5,37), 7,904 (7,48), 8,002 (4,22), 8,023 (3,11), 8,705 (6,59).

Приклад 219

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)-піридин-3-іл]етил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-3-оксо-2-{(1RS)-1-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 2) (65,0 мг, 177 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (87,2 мг, 230 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (30,5 мг, 212 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,6 мг (15 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

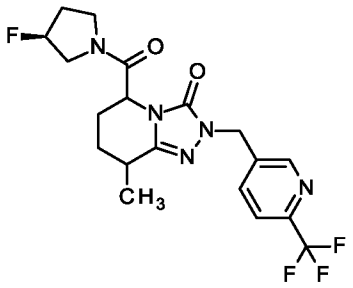
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,97), -0,050 (0,62), -0,008 (16,00), 0,008 (15,32), 0,018 (0,68), 0,146 (1,66), 1,616 (0,94), 1,652 (1,25), 1,677 (13,66), 1,695 (13,30), 1,741 (1,19), 1,779 (0,83), 1,976 (0,99), 2,017 (1,51), 2,027 (1,51), 2,065 (1,04), 2,093 (0,78), 2,101 (0,78), 2,322 (2,86), 2,327 (3,79), 2,332 (2,81), 2,366 (1,66), 2,392 (0,57), 2,404 (0,62), 2,523 (7,69), 2,567 (0,83), 2,583 (1,09), 2,594 (1,14), 2,609 (1,56), 2,620 (1,14), 2,633 (1,40), 2,651 (2,08), 2,661 (2,44), 2,665 (3,48), 2,669 (4,00), 2,674 (3,01), 2,692 (0,68), 2,710 (1,51), 3,462 (0,73), 3,483 (0,68), 3,501 (0,68), 3,508 (0,94), 3,517 (0,99), 3,605 (0,78), 3,645 (0,68), 3,660 (1,19), 3,673 (0,94), 3,695 (0,99), 3,720 (0,83), 3,737 (0,83), 3,758 (0,62), 3,859 (0,57), 3,897 (0,57), 3,916 (0,78), 3,929 (0,83), 3,958 (0,57), 3,966 (0,78), 3,980 (0,62), 4,145 (0,57), 4,157 (0,78), 4,186 (0,57), 4,796 (1,97), 4,810 (2,49), 4,820 (1,82), 5,247 (0,83), 5,255 (0,78), 5,264 (0,68), 5,311 (0,73), 5,342 (0,73), 5,357 (0,94), 5,368 (0,94), 5,391 (0,88), 5,441 (0,73), 5,476 (1,04), 5,493 (1,66), 5,501 (1,82), 5,511 (1,56), 5,520 (1,66), 7,897 (1,77), 7,901 (2,08), 7,916 (3,32), 7,920 (3,58), 7,966 (1,71), 7,979 (2,18), 7,993 (1,19), 8,551

(0,78), 8,660 (4,26).

Приклад 220

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



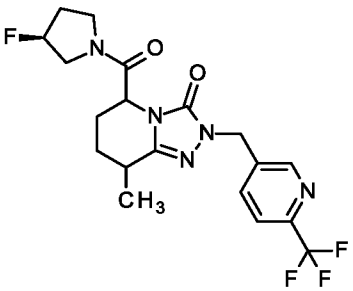
(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}октагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 279 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) і ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгекса-фторофосфат (138 мг, 363 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (38,5 мг, 307 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 76,0 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку в формі суміші діастереомерів.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,95), 0,008 (0,84), 1,175 (11,85), 1,181 (12,64), 1,192 (12,80), 1,198 (12,36), 1,345 (0,79), 1,375 (1,07), 1,409 (1,13), 1,442 (0,85), 1,804 (1,52), 1,814 (1,61), 1,824 (1,65), 1,833 (1,39), 1,965 (0,69), 1,999 (1,14), 2,033 (0,60), 2,040 (0,61), 2,078 (3,30), 2,088 (3,09), 2,103 (3,06), 2,111 (3,23), 2,126 (2,92), 2,135 (2,51), 2,153 (1,32), 2,172 (0,58), 2,227 (0,92), 2,237 (0,95), 2,258 (1,26), 2,524 (0,86), 2,707 (1,11), 2,722 (1,74), 2,737 (2,13), 2,752 (1,75), 2,766 (1,08), 3,276 (0,43), 3,357 (0,89), 3,367 (1,05), 3,387 (0,89), 3,397 (0,83), 3,414 (0,46), 3,463 (0,43), 3,490 (0,58), 3,498 (0,58), 3,520 (1,78), 3,543 (1,38), 3,550 (1,09), 3,569 (1,18), 3,599 (2,26), 3,625 (1,34), 3,641 (1,96), 3,648 (1,65), 3,671 (1,54), 3,700 (0,76), 3,714 (0,73), 3,736 (1,85), 3,758 (1,07), 3,766 (1,05), 3,776 (1,17), 3,844 (1,52), 3,910 (0,54), 3,932 (0,99), 3,952 (0,72), 3,980 (0,44), 4,006 (0,53), 4,038 (0,41), 4,725 (0,97), 4,738 (1,03), 4,773 (0,95), 4,782 (1,50), 4,793 (0,96), 4,854 (0,84), 4,860 (1,12), 4,872 (0,97), 4,890 (0,89), 4,902 (1,20), 4,909 (0,81), 5,002 (0,58), 5,052 (13,40), 5,092 (0,56), 5,262 (1,23), 5,269 (1,12), 5,349 (0,69), 5,395 (1,28), 5,481 (0,68), 5,511 (0,56), 7,884 (0,66), 7,908 (16,00), 7,928 (0,87), 8,633 (6,30).

Приклад 221

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 60 мг розчиняли у 1 мл етанолу і 1 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 18,4 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 18,5 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

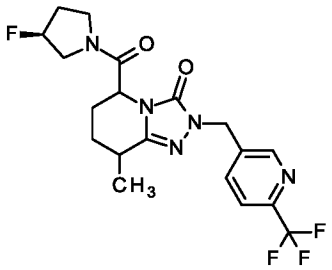
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,95 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,11), 0,008 (1,73), 1,175 (15,58), 1,191 (16,00), 1,316 (0,40), 1,345 (1,10), 1,373 (1,14), 1,401 (0,52), 1,797 (0,87), 1,821 (1,22), 1,842 (0,80), 1,856 (0,67), 2,003 (0,50), 2,076 (3,92), 2,138 (1,06), 2,153 (0,81), 2,207 (0,68), 2,229 (0,70), 2,245 (0,70), 2,257 (0,97), 2,328 (0,43), 2,670 (0,47), 2,720 (1,03), 2,735 (1,32), 2,744 (1,35), 2,774 (0,60), 3,338 (0,78), 3,356 (0,70), 3,367 (1,10), 3,385 (1,09), 3,395 (0,76), 3,413 (0,61), 3,519 (2,55), 3,542 (1,99), 3,567 (1,70), 3,598 (2,78), 3,647 (0,57), 3,671 (0,60), 3,679 (0,60), 3,745 (0,48), 3,768 (0,62), 3,776 (0,61), 3,909 (0,78), 3,931 (1,41), 3,951 (1,04), 3,978 (0,66), 4,005 (0,77), 4,036 (0,62), 4,858 (1,59), 4,872 (1,35), 4,889 (1,29), 4,901 (1,72), 4,909 (1,15), 5,051 (13,02), 5,269 (0,97), 5,348 (0,97), 5,399 (0,99), 5,480 (0,97), 7,885 (0,47), 7,908 (12,03), 7,928 (0,69), 8,632 (5,68).

Приклад 222

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 60 мг розчиняли у 1 мл етанолу і 1 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 18,4 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 18,5 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

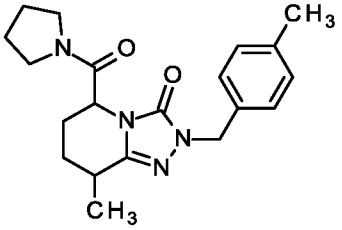
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,22 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 1 мл/хв.; UV detection: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,59), 0,008 (1,32), 1,120 (0,68), 1,181 (15,77), 1,198 (16,00), 1,377 (0,51), 1,391 (0,56), 1,408 (1,21), 1,441 (1,17), 1,464 (0,45), 1,803 (1,39), 1,813 (1,24), 1,824 (1,15), 1,837 (1,13), 1,964 (0,73), 1,999 (1,22), 2,102 (2,42), 2,115 (3,09), 2,126 (3,14), 2,135 (2,50), 2,146 (1,27), 2,170 (0,54), 2,227 (0,65), 2,236 (0,75), 2,271 (0,93), 2,282 (0,84), 2,524 (0,99), 2,707 (1,01), 2,722 (1,52), 2,737 (1,78), 2,752 (1,45), 2,767 (0,89), 3,275 (0,76), 3,294 (1,15), 3,303 (1,69), 3,391 (1,53), 3,400 (1,29), 3,453 (0,67), 3,462 (0,68), 3,489 (0,84), 3,497 (0,79), 3,599 (0,51), 3,624 (1,85), 3,641 (2,31), 3,670 (1,69), 3,698 (1,02), 3,714 (1,01), 3,735 (2,25), 3,757 (1,43), 3,774 (1,16), 3,843 (2,15), 4,724 (1,36), 4,737 (1,44), 4,772 (1,34), 4,781 (2,09), 4,792 (1,37), 5,001 (0,77), 5,042 (8,22), 5,049 (6,72), 5,091 (0,65), 5,260 (1,10), 5,391 (1,28), 5,510 (0,78), 7,883 (0,53), 7,907 (12,15), 7,927 (0,85), 8,632 (4,85).

Приклад 223

(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-8-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (27,3 мг, 90,6 мкмоль) закладали у ДМФ (1,5 мл) і дихлорметан (750 мкл) при кімнатній температурі. Після цього

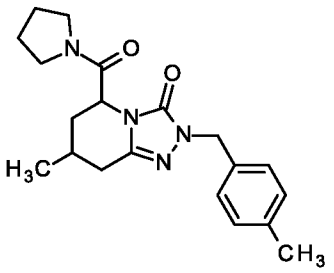
додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (44,7 мг, 118 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (22 мкл, 130 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (9,1 мкл, 110 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 18,0 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку як діастереомерна суміш.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,89), 0,008 (0,80), 1,166 (8,74), 1,183 (9,03), 1,380 (0,42), 1,396 (1,31), 1,411 (0,71), 1,432 (0,51), 1,442 (0,50), 1,528 (1,03), 1,755 (1,12), 1,770 (2,91), 1,787 (4,30), 1,804 (3,36), 1,821 (0,86), 1,892 (0,84), 1,908 (2,40), 1,925 (2,98), 1,942 (1,80), 1,958 (0,48), 2,040 (1,84), 2,049 (2,25), 2,058 (1,75), 2,271 (16,00), 2,523 (0,60), 2,663 (0,69), 2,677 (0,96), 2,693 (1,06), 2,708 (0,93), 2,723 (0,55), 3,220 (0,49), 3,237 (1,05), 3,250 (1,04), 3,267 (1,83), 3,284 (0,98), 3,335 (2,01), 3,347 (0,81), 3,353 (1,05), 3,364 (1,12), 3,382 (0,52), 3,428 (0,55), 3,445 (1,19), 3,453 (0,91), 3,463 (0,75), 3,470 (1,52), 3,487 (0,68), 3,578 (0,69), 3,595 (1,41), 3,603 (0,76), 3,611 (0,84), 3,619 (1,12), 3,636 (0,52), 4,707 (1,64), 4,738 (1,56), 4,746 (5,65), 4,757 (1,42), 4,799 (3,57), 4,839 (1,59), 7,097 (1,28), 7,118 (10,61), 7,124 (9,75), 7,145 (1,25).

Приклад 224

(5RS,7RS)-7-метил-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



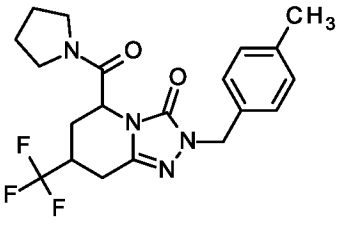
(5RS,7RS)-7-метил-2-(4-метилбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 199 мкмоль) із піролідином (25 мкл, 300 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензотриазолу-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметил-уронію (121 мг, 319 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,0 мг (29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку в формі суміші діастереомерів.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,013 (3,80), 1,030 (3,91), 1,106 (7,23), 1,329 (0,57), 1,359 (0,58), 1,771 (1,01), 1,788 (1,80), 1,805 (1,54), 1,814 (0,95), 1,860 (0,50), 1,882 (0,68), 1,899 (1,42), 1,916 (1,58), 1,931 (0,91), 2,111 (0,74), 2,141 (0,57), 2,151 (0,79), 2,181 (0,84), 2,270 (10,66), 2,611 (0,49), 2,616 (0,51), 2,646 (0,40), 2,651 (0,45), 2,657 (0,43), 3,076 (2,31), 3,226 (0,41), 3,243 (0,65), 3,256 (0,57), 3,273 (0,92), 3,290 (0,45), 3,339 (0,47), 3,356 (0,93), 3,374 (0,50), 3,386 (0,56), 3,468 (0,59), 3,476 (0,46), 3,493 (0,74), 3,634 (0,73), 3,651 (0,41), 3,659 (0,56), 4,601 (0,62), 4,617 (0,73), 4,628 (0,71), 4,643 (0,61), 4,718 (4,78), 7,128 (16,00).

Приклад 225

(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (98,0 мг, 276 мкмоль) із піролідином (25 мкл, 300 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (2,0 мл) при

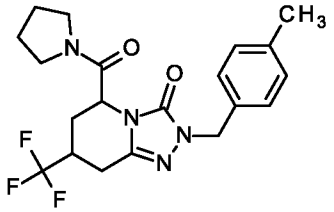
кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензо-триазолу-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (115 мг, 303 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,4 мг (33 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат) і 8,7 мг (8 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,44), 0,008 (0,45), 1,777 (0,99), 1,794 (1,60), 1,806 (1,64), 1,822 (1,20), 1,839 (0,52), 1,907 (0,75), 1,924 (2,35), 1,941 (3,00), 1,958 (1,73), 1,975 (0,43), 2,167 (0,74), 2,182 (0,75), 2,197 (1,28), 2,210 (2,06), 2,272 (15,46), 2,523 (0,50), 2,643 (0,56), 2,676 (1,24), 2,687 (1,24), 2,719 (0,94), 2,949 (1,79), 2,983 (1,24), 2,993 (0,80), 3,248 (0,42), 3,265 (0,82), 3,277 (0,98), 3,295 (1,74), 3,332 (1,01), 3,349 (1,49), 3,366 (0,94), 3,379 (0,80), 3,396 (0,43), 3,534 (0,43), 3,551 (0,96), 3,559 (0,83), 3,568 (0,62), 3,576 (1,44), 3,593 (0,64), 3,631 (0,66), 3,648 (1,38), 3,655 (0,63), 3,665 (0,77), 3,673 (0,92), 4,723 (0,92), 4,762 (4,01), 4,782 (3,97), 4,820 (0,94), 4,937 (1,52), 4,947 (1,32), 7,104 (0,72), 7,112 (0,47), 7,127 (16,00), 7,150 (0,70).

Приклад 226

(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат)



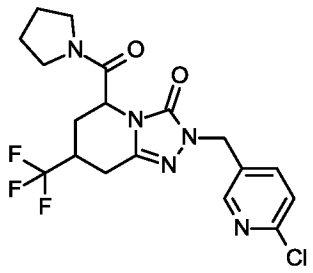
(5RS,7RS)-2-(4-метилбензил)-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (98,0 мг, 276 мкмоль) із піролідином (25 мкл, 300 мкмоль) закладали у піридин/ДМФ (5/1) (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали гексафторфосфат O-(7-азабензо-триазолу-1-іл)-N,N,N′,N′-тетраметилуронію (115 мг, 303 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,4 мг (33 % від теор. значення) діастереомер 1 (рацемат) і 8,7 мг (8 % від теор. значення) діастереомер 2 (рацемат) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,74), 1,665 (0,67), 1,692 (0,67), 1,779 (0,59), 1,785 (0,66), 1,797 (0,98), 1,802 (1,02), 1,817 (0,88), 1,910 (1,28), 1,927 (1,65), 1,944 (0,95), 2,274 (9,27), 2,634 (0,46), 2,665 (0,67), 2,674 (0,77), 2,706 (0,77), 2,863 (0,57), 3,263 (0,51), 3,276 (0,51), 3,293 (0,94), 3,354 (0,43), 3,371 (0,81), 3,389 (0,49), 3,401 (0,51), 3,555 (0,51), 3,562 (0,47), 3,579 (0,82), 3,637 (0,80), 3,654 (0,44), 3,661 (0,50), 4,710 (0,65), 4,724 (0,78), 4,745 (4,83), 7,141 (16,00).

Приклад 227

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (23 мкл, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш

протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 10,2 мг (10 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 43,7 мг (44 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

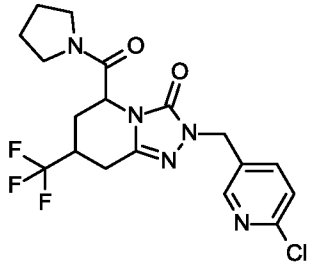
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,19), -0,008 (9,63), 0,008 (8,89), 0,146 (1,11), 1,635 (1,26), 1,666 (2,81), 1,693 (2,74), 1,726 (1,48), 1,778 (2,37), 1,785 (2,74), 1,795 (3,93), 1,802 (4,00), 1,818 (3,19), 1,893 (1,56), 1,909 (5,48), 1,926 (6,89), 1,944 (4,00), 2,327 (2,07), 2,366 (1,85), 2,523 (8,67), 2,657 (2,15), 2,669 (2,37), 2,688 (2,52), 2,697 (3,04), 2,710 (2,30), 2,729 (3,41), 2,876 (2,44), 2,911 (1,56), 3,012 (1,19), 3,264 (2,44), 3,276 (2,59), 3,351 (2,52), 3,369 (3,70), 3,386 (2,30), 3,399 (2,37), 3,417 (1,26), 3,569 (2,15), 3,586 (3,63), 3,611 (2,00), 3,627 (3,63), 3,652 (1,93), 4,711 (2,74), 4,725 (3,04), 4,738 (2,81), 4,753 (2,44), 4,884 (16,00), 7,516 (6,22), 7,536 (7,63), 7,720 (4,52), 7,727 (4,44), 7,741 (3,85), 7,747 (3,85), 8,328 (6,00), 8,334 (5,70).

Приклад 228

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (23 мкл, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 10,2 мг (10 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 43,7 мг (44 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

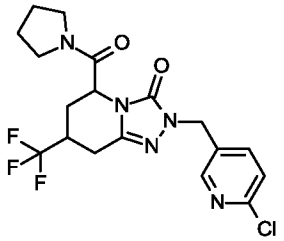
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,54), -0,008 (4,44), 0,008 (3,96), 0,146 (0,54), 1,778 (2,01), 1,795 (3,23), 1,805 (3,35), 1,822 (2,59), 1,906 (1,50), 1,923 (4,73), 1,939 (5,81), 1,957 (3,32), 2,173 (1,47), 2,189 (1,53), 2,203 (1,92), 2,218 (4,02), 2,327 (1,02), 2,366 (0,70), 2,523 (3,03), 2,667 (1,95), 2,694 (2,49), 2,705 (2,59), 2,734 (2,08), 2,962 (3,00), 3,000 (1,92), 3,010 (1,47), 3,250 (0,86), 3,268 (1,72), 3,280 (2,27), 3,297 (5,91), 3,331 (3,03), 3,349 (3,32), 3,366 (2,17), 3,377 (1,72), 3,395 (0,99), 3,532 (0,93), 3,549 (1,98), 3,557 (1,79), 3,574 (3,10), 3,591 (1,31), 3,625 (1,44), 3,641 (2,87), 3,658 (1,63), 3,666 (1,85), 3,683 (0,93), 4,914 (16,00), 4,949 (3,26), 4,964 (2,78), 7,510 (5,78), 7,530 (7,41), 7,692 (4,12), 7,699 (4,12), 7,713 (3,32), 7,719 (3,29), 8,299 (5,72), 8,305 (5,52).

Приклад 229

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-7-(трифтор-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 42 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 2 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,40 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 14,7 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 16,1 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

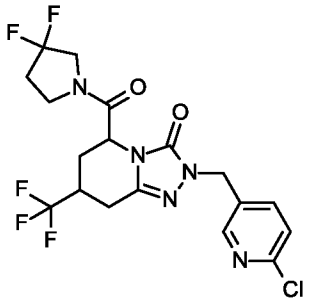
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,99 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,30), -0,008 (11,16), 0,008 (10,55), 0,146 (1,30), 1,233 (0,61), 1,778 (1,99), 1,794 (3,20), 1,806 (3,29), 1,822 (2,51), 1,906 (1,47), 1,923 (4,58), 1,940 (5,62), 1,957 (3,29), 2,172 (1,47), 2,188 (1,56), 2,202 (1,73), 2,217 (4,06), 2,328 (1,82), 2,366 (1,64), 2,523 (6,49), 2,669 (2,85), 2,694 (2,42), 2,705 (2,51), 2,710 (2,25), 2,734 (2,16), 2,962 (3,11), 2,998 (1,90), 3,010 (1,47), 3,250 (1,12), 3,267 (2,34), 3,279 (2,77), 3,348 (4,67), 3,365 (2,59), 3,377 (2,08), 3,396 (1,21), 3,531 (0,95), 3,549 (2,08), 3,557 (1,73), 3,574 (3,03), 3,591 (1,30), 3,623 (1,38), 3,640 (2,77), 3,658 (1,64), 3,666 (1,99), 3,682 (0,95), 4,914 (16,00), 4,950 (3,20), 4,961 (3,03), 7,510 (4,93), 7,530 (6,23), 7,692 (3,37), 7,698 (3,63), 7,713 (2,85), 7,719 (2,94), 8,298 (4,15), 8,304 (4,24).

Приклад 230

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (40,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 10,2 мг діастереомера 1 (рацемат) (9 % від теор. значення), який елюювали спочатку, і 48 мг (44 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

Діастереомер 2 (рацемат):

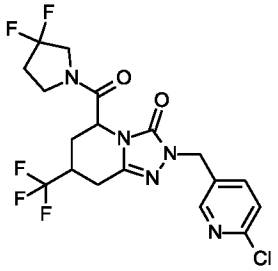
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,62), 0,008 (2,46), 2,112 (0,44), 2,129 (0,51), 2,148 (1,03), 2,164 (1,01), 2,179 (1,06), 2,189 (1,30), 2,205 (0,97), 2,220 (0,94), 2,236 (0,90), 2,259 (1,65), 2,278 (1,76), 2,311 (0,92), 2,327 (0,61), 2,366 (0,55), 2,374 (0,59), 2,394 (1,16), 2,412 (1,03),

2,424 (1,45), 2,440 (1,32), 2,461 (0,88), 2,523 (1,85), 2,563 (1,83), 2,581 (1,41), 2,601 (0,99), 2,619 (0,50), 2,678 (1,36), 2,686 (1,10), 2,707 (1,76), 2,716 (2,61), 2,725 (1,52), 2,747 (1,89), 2,755 (1,78), 2,901 (1,23), 2,970 (2,55), 3,010 (1,85), 3,534 (0,50), 3,545 (1,25), 3,565 (2,55), 3,578 (1,94), 3,596 (1,23), 3,609 (0,42), 3,710 (1,16), 3,750 (1,54), 3,779 (1,76), 3,814 (1,21), 3,889 (0,72), 3,897 (1,17), 3,914 (2,90), 3,932 (3,03), 3,951 (1,12), 4,130 (1,03), 4,157 (0,84), 4,173 (1,56), 4,200 (1,63), 4,234 (0,97), 4,878 (0,59), 4,920 (16,00), 4,951 (2,06), 4,964 (2,22), 5,029 (1,98), 5,042 (1,91), 7,512 (6,06), 7,532 (7,69), 7,695 (3,71), 7,701 (3,78), 7,715 (3,16), 7,722 (3,16), 8,299 (5,17), 8,305 (5,08).

Приклад 231

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 48 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 1,5 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 16,7 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 17,5 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

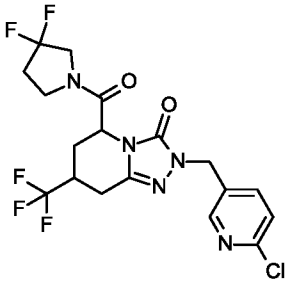
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 5,80 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 40:60; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,25), -0,008 (10,99), 0,008 (10,43), 0,146 (1,25), 1,235 (0,77), 2,113 (0,49), 2,128 (0,49), 2,147 (0,97), 2,178 (1,04), 2,190 (1,25), 2,220 (0,97), 2,236 (0,83), 2,257 (1,67), 2,281 (1,74), 2,323 (1,25), 2,328 (1,53), 2,366 (1,32), 2,395 (1,11), 2,424 (1,46), 2,441 (1,25), 2,523 (4,87), 2,563 (2,37), 2,582 (1,67), 2,600 (1,18), 2,665 (1,25), 2,670 (1,67), 2,679 (1,74), 2,687 (1,18), 2,710 (2,50), 2,716 (2,71), 2,726 (1,60), 2,747 (1,88), 2,755 (1,81), 2,911 (1,18), 2,971 (2,50), 3,010 (1,81), 3,545 (1,32), 3,565 (2,64), 3,580 (2,02), 3,596 (1,32), 3,676 (0,42), 3,709 (1,18), 3,751 (1,60), 3,780 (1,81), 3,814 (1,25), 3,896 (1,18), 3,914 (2,92), 3,932 (3,13), 3,951 (1,18), 4,130 (1,04), 4,157 (0,83), 4,173 (1,60), 4,199 (1,60), 4,233 (0,90), 4,879 (0,63), 4,921 (16,00), 4,952 (2,09), 4,964 (2,23), 5,029 (2,02), 5,042 (2,02), 7,512 (6,26), 7,533 (8,00), 7,695 (3,83), 7,701 (3,83), 7,716 (3,20), 7,722 (3,20), 8,299 (5,29), 8,305 (5,08).

Приклад 232

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 48 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 1,5 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 16,7 мг

енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 17,5 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 2:

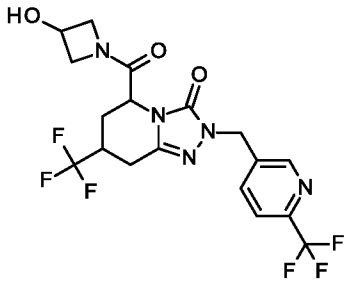
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 6,78 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 40:60; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,77), 1,234 (0,83), 2,189 (0,94), 2,278 (1,25), 2,323 (1,56), 2,328 (1,97), 2,332 (1,35), 2,366 (2,08), 2,424 (1,14), 2,519 (7,90), 2,523 (6,75), 2,580 (1,25), 2,665 (1,66), 2,670 (2,29), 2,675 (1,87), 2,710 (2,81), 2,716 (1,87), 2,747 (1,35), 2,755 (1,25), 2,970 (1,77), 3,009 (1,25), 3,545 (0,94), 3,565 (1,77), 3,580 (1,35), 3,709 (0,83), 3,751 (0,94), 3,779 (1,35), 3,814 (0,94), 3,896 (0,94), 3,913 (1,97), 3,932 (2,18), 3,950 (0,83), 4,129 (0,73), 4,174 (1,14), 4,199 (1,14), 4,920 (10,91), 4,952 (1,35), 4,964 (1,56), 5,030 (1,25), 5,041 (1,35), 7,512 (4,47), 7,533 (5,82), 7,695 (2,70), 7,701 (2,70), 7,716 (2,29), 7,722 (2,29), 8,299 (3,95), 8,305 (3,84).

Приклад 233

(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1; 2 ізомери)



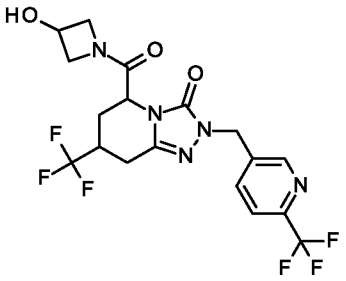
(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (53,0 мг, 129 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,0 мл) і ДМФ (2,0 мл) при температурі 0 °С. Після цього додавали 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1Н-бензо-триазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (63,7 мг, 168 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (59 мкл, 340 мкмоль). Після перемішування протягом 60 хв. при температурі 0 °С додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (17,0 мг, 155 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 20,5 мг (34 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,82), 0,008 (2,65), 1,236 (0,44), 2,073 (0,95), 2,126 (0,46), 2,145 (1,11), 2,163 (1,78), 2,177 (3,07), 2,190 (4,53), 2,199 (4,11), 2,231 (0,66), 2,328 (0,52), 2,523 (1,78), 2,657 (1,32), 2,666 (1,33), 2,686 (1,72), 2,695 (2,51), 2,704 (1,73), 2,726 (1,98), 2,875 (0,84), 2,905 (1,25), 2,966 (3,44), 2,975 (2,41), 3,005 (2,56), 3,017 (2,01), 3,650 (2,51), 3,659 (1,87), 3,669 (1,95), 3,677 (2,75), 4,027 (1,52), 4,040 (1,57), 4,074 (2,71), 4,089 (2,90), 4,114 (1,38), 4,129 (1,25), 4,144 (1,26), 4,153 (1,29), 4,170 (1,07), 4,461 (0,99), 4,479 (2,15), 4,498 (3,22), 4,520 (2,29), 4,542 (3,24), 4,562 (1,86), 4,579 (0,71), 4,728 (2,11), 4,741 (3,29), 4,749 (2,58), 4,760 (1,45), 5,018 (1,29), 5,043 (10,99), 5,049 (11,28), 5,787 (0,60), 5,801 (0,60), 5,830 (3,51), 5,835 (3,85), 5,844 (4,03), 5,850 (3,07), 7,917 (16,00), 7,948 (0,54), 8,645 (5,51), 8,681 (0,49).

Приклад 234

(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 20,5 мг розчиняли у 1 мл етанолу і 1 мл ізопропанолу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 6,1 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 7,4 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

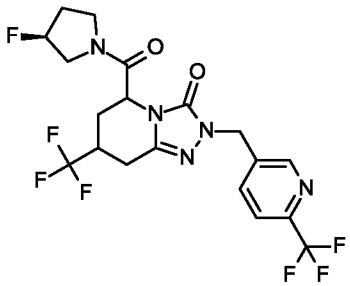
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,34 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB-3-3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/і-пропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,456 (0,65), 2,145 (1,08), 2,162 (1,77), 2,189 (4,32), 2,230 (0,66), 2,328 (0,77), 2,366 (0,54), 2,657 (1,22), 2,665 (1,38), 2,694 (2,29), 2,704 (1,66), 2,726 (1,80), 2,916 (1,19), 2,965 (3,27), 2,994 (1,08), 3,005 (2,36), 3,017 (1,85), 3,650 (2,33), 3,659 (1,80), 3,677 (2,57), 4,026 (1,47), 4,039 (1,45), 4,073 (2,54), 4,089 (2,75), 4,113 (1,31), 4,129 (1,19), 4,144 (1,21), 4,153 (1,22), 4,170 (1,01), 4,460 (0,89), 4,478 (2,03), 4,498 (3,01), 4,521 (2,19), 4,542 (3,08), 4,561 (1,75), 4,578 (0,70), 4,728 (2,01), 4,740 (3,10), 5,019 (1,22), 5,042 (10,30), 5,049 (10,63), 5,784 (0,61), 5,798 (0,56), 5,831 (4,09), 5,841 (4,20), 7,917 (16,00), 8,645 (6,64), 8,682 (0,65).

Приклад 235

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 1; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 244 мкмоль) і гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (33,7 мг, 268 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) і ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль) і HBTU (120 мг, 317 мкмоль). Після перемішування протягом 30 хв. при кімнатній температурі додавали насичений водний розчин хлориду амонію і діетилетер. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували діетилетером. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 9,5 мг (8 % від теор. значення) діастереомерна суміш 1; (2 ізомери), який елюювали спочатку і 81,0 мг (69 % від теор. значення) діастереомерна суміш 2; (2 ізомери), який елюювали пізніше.

Діастереомерна суміш 1 (2 ізомери):

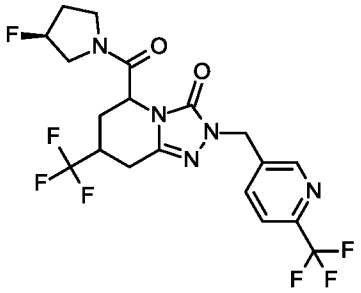
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,146 (0,42), 1,629 (0,89), 1,660 (1,92), 1,689 (2,14), 1,739 (1,24), 2,096 (1,31), 2,156 (1,24), 2,230 (1,52), 2,260 (1,60), 2,327 (1,24), 2,366 (0,89), 2,679

(2,18), 2,711 (3,02), 2,719 (3,47), 2,751 (3,40), 2,891 (3,33), 2,930 (2,23), 3,027 (1,55), 3,137 (0,61), 3,400 (0,80), 3,440 (0,66), 3,509 (0,80), 3,564 (0,92), 3,611 (1,71), 3,661 (1,60), 3,687 (2,09), 3,714 (1,57), 3,747 (1,20), 3,828 (0,82), 3,855 (0,84), 3,877 (1,66), 3,900 (1,67), 3,932 (1,62), 3,955 (1,78), 3,980 (0,98), 4,011 (0,71), 4,044 (0,52), 4,675 (0,85), 4,689 (0,85), 4,702 (0,96), 4,716 (0,89), 4,726 (0,92), 4,741 (2,04), 4,754 (2,02), 4,768 (1,95), 4,782 (1,10), 4,808 (0,89), 4,822 (0,98), 4,834 (1,01), 4,849 (0,80), 5,015 (16,00), 5,269 (1,05), 5,349 (0,71), 5,402 (1,38), 5,481 (0,75), 5,527 (0,75), 7,908 (3,10), 7,928 (10,34), 7,944 (6,14), 7,963 (1,78), 8,112 (0,42), 8,677 (8,03).

Приклад 236

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 244 мкмоль) і гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (33,7 мг, 268 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) і ДМФ (4,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль) і 1-[біс(диметил-аміно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (120 мг, 317 мкмоль). Після перемішування протягом 30 хв. при кімнатній температурі додавали насичений водний розчин хлориду амонію і діетилетер. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу двічі екстрагували діетилетером. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 9,5 мг (8 % від теор. значення) діастереомерної суміші 1; (2 ізомери), яку елюювали спочатку і 81,0 мг (69 % від теор. значення) діастереомерної суміші 2; (2 ізомери), яку елюювали пізніше.

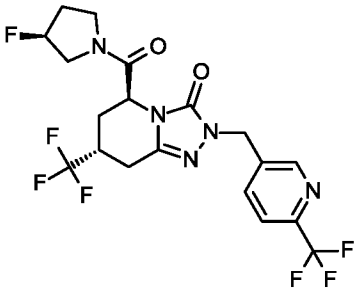
Діастереомерна суміш 2 (2 ізомери):

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,65), 0,008 (1,33), 2,125 (0,90), 2,141 (1,33), 2,160 (1,40), 2,171 (1,70), 2,205 (1,37), 2,215 (1,80), 2,227 (2,15), 2,236 (2,62), 2,248 (2,33), 2,277 (1,60), 2,293 (1,58), 2,328 (0,94), 2,366 (0,44), 2,518 (1,76), 2,523 (1,38), 2,670 (0,51), 2,675 (0,45), 2,686 (0,78), 2,695 (0,80), 2,710 (1,42), 2,724 (2,01), 2,734 (1,28), 2,755 (1,22), 2,763 (1,34), 2,890 (0,98), 2,925 (0,89), 2,981 (2,29), 3,019 (1,52), 3,354 (0,76), 3,380 (0,82), 3,408 (0,70), 3,434 (0,43), 3,443 (0,41), 3,519 (0,48), 3,530 (0,61), 3,541 (0,44), 3,570 (0,90), 3,592 (0,74), 3,620 (1,36), 3,643 (1,74), 3,672 (1,58), 3,689 (0,92), 3,700 (0,92), 3,738 (0,40), 3,765 (0,48), 3,796 (0,63), 3,831 (0,52), 3,852 (1,09), 3,884 (0,51), 3,892 (0,68), 3,930 (0,43), 3,964 (0,61), 3,990 (1,28), 4,017 (0,63), 4,054 (0,48), 4,922 (0,72), 4,937 (0,76), 4,971 (1,02), 4,986 (1,01), 5,017 (0,52), 5,048 (12,85), 5,073 (0,76), 5,084 (1,10), 5,269 (0,96), 5,358 (0,56), 5,403 (1,14), 5,490 (0,53), 5,524 (0,47), 7,919 (16,00), 8,644 (4,92).

Приклад 237

(5S,7R)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2 (2 ізомери)) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 66 мг розчиняли у 6 мл ізопропанолу; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 28,8 мг (5S,7R)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(три-фторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-ону (ізомер 1), який елюювали спочатку, і 28,8 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

Питоме обертання площини поляризації: +42,51 (589 нм, 0,5450 г/100 см^3 MeOH)

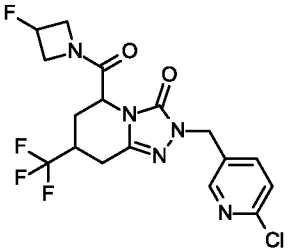
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,38 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB-3-3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/і-пропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,13), 1,261 (0,42), 2,108 (0,76), 2,120 (0,83), 2,143 (1,30), 2,172 (2,16), 2,204 (1,57), 2,215 (1,43), 2,235 (1,93), 2,250 (1,89), 2,295 (2,57), 2,328 (1,22), 2,523 (1,13), 2,682 (1,10), 2,697 (0,67), 2,710 (1,91), 2,721 (2,02), 2,735 (1,15), 2,750 (1,64), 2,764 (1,04), 2,925 (1,09), 2,934 (1,13), 2,946 (1,01), 2,954 (0,95), 2,981 (3,14), 3,018 (1,94), 3,029 (1,47), 3,346 (0,77), 3,356 (1,00), 3,375 (0,96), 3,384 (0,72), 3,402 (0,97), 3,434 (0,80), 3,443 (0,80), 3,497 (0,57), 3,505 (0,62), 3,533 (0,87), 3,541 (0,80), 3,623 (0,85), 3,646 (2,19), 3,674 (2,40), 3,691 (1,42), 3,700 (1,79), 3,716 (0,76), 3,738 (0,78), 3,766 (0,41), 3,774 (0,45), 3,799 (0,64), 3,806 (0,65), 3,831 (0,97), 3,853 (1,74), 3,877 (0,84), 3,893 (0,73), 3,901 (0,69), 3,930 (0,83), 3,960 (0,62), 3,987 (0,87), 4,019 (0,51), 4,924 (1,35), 4,937 (1,45), 4,972 (2,03), 4,986 (2,00), 5,004 (0,50), 5,016 (0,79), 5,045 (14,11), 5,269 (1,26), 5,394 (1,60), 5,401 (1,65), 5,524 (0,88), 7,919 (16,00), 7,943 (0,44), 8,644 (5,11).

Приклад 238

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (31,3 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 7,90 мг (8 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 31 мг (30 % від теор. значення) мг діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

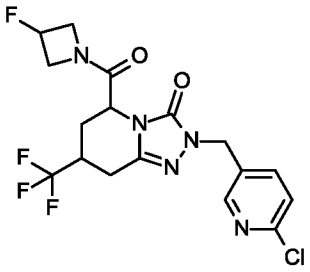
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,51), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,62), 1,679 (1,16), 1,708 (1,86), 1,739 (1,28), 2,323 (1,86), 2,328 (2,20), 2,332 (1,62), 2,366 (2,43), 2,456 (1,39), 2,523 (7,77), 2,665 (1,97), 2,670 (2,55), 2,675 (2,09), 2,710 (3,94), 2,752 (2,32), 2,867 (2,32), 2,902 (1,28), 2,992 (0,93), 3,969 (0,70), 4,450 (2,67), 4,463 (2,55), 4,478 (2,90), 4,492 (2,09), 4,669 (0,70), 4,902 (6,96), 5,382 (0,70), 5,513 (0,70), 7,517 (3,13), 7,538 (4,06), 7,734 (2,32), 7,754 (1,97), 8,340 (3,36).

Приклад 239

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (31,3 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 7,90 мг (8 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 31 мг (30 % від теор. значення) мг діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

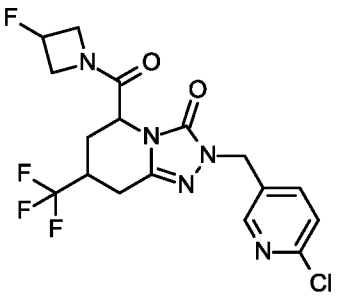
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,12), -0,008 (9,92), 0,008 (7,26), 0,146 (0,94), 2,187 (2,13), 2,221 (2,54), 2,253 (3,31), 2,327 (1,83), 2,366 (1,59), 2,524 (5,08), 2,670 (2,24), 2,684 (3,19), 2,696 (3,25), 2,710 (1,83), 2,725 (2,60), 2,968 (5,90), 3,003 (3,66), 3,017 (2,36), 3,978 (1,59), 4,039 (1,83), 4,287 (1,71), 4,427 (2,13), 4,460 (1,83), 4,488 (2,07), 4,737 (5,90), 4,751 (5,49), 4,919 (16,00), 5,358 (1,30), 5,502 (1,24), 7,510 (6,85), 7,531 (8,56), 7,701 (5,73), 7,708 (3,31), 7,721 (4,84), 8,307 (9,03).

Приклад 240

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 30 мг розчиняли у 2,5 мл етанолу і 1,5 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,7 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 40:60; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 8 мг енантіомера 1, який

елюювали спочатку, і 8,8 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

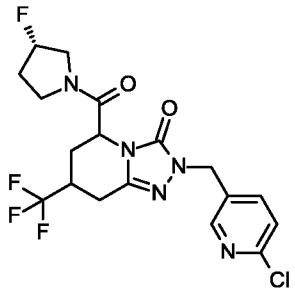
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,56 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,23), 0,008 (9,60), 0,146 (0,98), 1,234 (0,80), 2,104 (0,74), 2,121 (0,98), 2,138 (1,85), 2,155 (2,34), 2,169 (2,22), 2,186 (2,15), 2,223 (2,58), 2,252 (3,32), 2,283 (1,23), 2,327 (2,28), 2,366 (2,15), 2,523 (9,23), 2,610 (0,49), 2,669 (2,71), 2,685 (3,38), 2,695 (3,38), 2,709 (2,65), 2,725 (2,58), 2,934 (1,91), 2,943 (2,09), 2,968 (5,97), 3,002 (3,57), 3,013 (2,40), 3,374 (0,68), 3,402 (0,55), 3,950 (1,29), 3,977 (1,60), 4,006 (1,48), 4,039 (1,91), 4,207 (0,92), 4,219 (0,98), 4,235 (1,60), 4,251 (1,78), 4,261 (1,54), 4,279 (1,42), 4,287 (1,72), 4,304 (1,54), 4,333 (0,68), 4,398 (1,66), 4,423 (2,15), 4,459 (1,72), 4,484 (2,03), 4,621 (0,80), 4,633 (0,98), 4,645 (0,86), 4,671 (1,42), 4,687 (1,60), 4,713 (1,60), 4,736 (6,09), 4,751 (5,29), 4,881 (0,68), 4,919 (16,00), 4,967 (0,68), 5,336 (0,49), 5,359 (1,23), 5,401 (0,92), 5,503 (1,23), 5,550 (1,11), 7,511 (6,46), 7,532 (8,25), 7,701 (5,54), 7,721 (4,49), 7,727 (2,77), 8,307 (8,31).

Приклад 241

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш 1; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (35,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 11,2 мг (30 % від теор. значення) діастереомерної суміші 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 54 мг (30 % від теор. значення) діастереомерної суміші 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

Діастереомерна суміш 1 (2 ізомери):

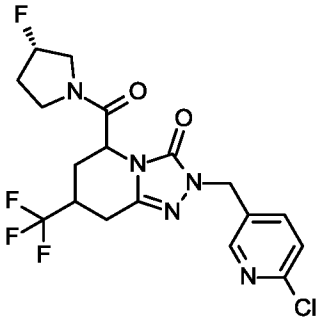
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,86), -0,033 (0,47), -0,025 (0,56), -0,022 (0,65), -0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,018 (0,98), 0,146 (1,86), 1,620 (0,42), 1,651 (1,07), 1,664 (0,37), 1,681 (1,07), 1,695 (0,70), 1,704 (0,74), 1,711 (0,60), 1,731 (0,65), 2,051 (0,33), 2,094 (0,65), 2,111 (0,65), 2,124 (0,65), 2,156 (0,56), 2,211 (0,60), 2,226 (0,70), 2,259 (0,79), 2,323 (1,21), 2,327 (1,58), 2,332 (1,16), 2,366 (1,35), 2,523 (5,30), 2,578 (0,60), 2,589 (0,56), 2,594 (0,56), 2,670 (2,70), 2,702 (1,49), 2,710 (3,26), 2,742 (1,86), 2,882 (1,77), 2,922 (1,21), 2,999 (0,74), 3,019 (0,93), 3,043 (0,60), 3,271 (0,51), 3,351 (0,88), 3,368 (0,74), 3,379 (0,47), 3,399 (0,51), 3,426 (0,42), 3,436 (0,37), 3,506 (0,42), 3,514 (0,42), 3,525 (0,42), 3,534 (0,37), 3,556 (0,56), 3,583 (0,47), 3,608 (0,98), 3,622 (0,74), 3,636 (0,65), 3,649 (0,74), 3,656 (0,88), 3,682 (1,07), 3,690 (0,70), 3,707 (0,70), 3,718 (0,60), 3,745 (0,60), 3,792 (0,37), 3,824 (0,60), 3,832 (0,37), 3,849 (0,47), 3,871 (0,74), 3,894 (0,84), 3,910 (0,47), 3,919 (0,70), 3,927 (0,88), 3,954 (0,88), 3,974 (0,51), 4,005 (0,37), 4,664 (0,42), 4,678 (0,51), 4,691 (0,47), 4,706 (0,51), 4,714 (0,60), 4,729 (1,07), 4,743 (1,02), 4,756 (1,07), 4,771 (0,56), 4,796 (0,51), 4,810 (0,56), 4,823 (0,56), 4,838 (0,60), 4,890 (9,02), 4,930 (0,37), 5,269 (0,51), 5,277 (0,56), 5,347 (0,42), 5,400 (0,70), 5,478 (0,37), 5,526 (0,37), 7,516 (3,53), 7,536 (4,42), 7,719 (1,49), 7,726

(2,47), 7,733 (1,81), 7,739 (1,40), 7,746 (2,09), 7,754 (1,44), 8,332 (3,49).

Приклад 242

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (35,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 11,2 мг (30 % від теор. значення) діастереомерної суміші 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 54 мг (30 % від теор. значення) діастереомерної суміші 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

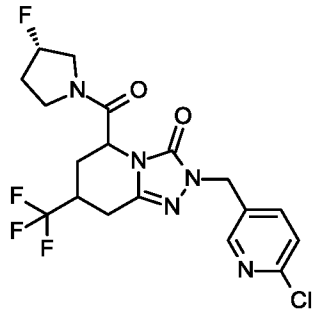
Діастереомерна суміш 2 (2 ізомери):

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,34), 0,008 (3,69), 0,146 (0,48), 2,132 (1,45), 2,150 (1,72), 2,161 (2,14), 2,196 (1,69), 2,205 (2,00), 2,226 (3,10), 2,239 (2,31), 2,278 (2,03), 2,322 (1,03), 2,327 (1,07), 2,332 (0,72), 2,366 (0,52), 2,523 (2,31), 2,674 (1,48), 2,685 (0,86), 2,714 (2,38), 2,724 (1,38), 2,744 (1,41), 2,753 (1,45), 2,908 (1,03), 2,973 (2,66), 3,011 (1,69), 3,356 (1,03), 3,373 (1,00), 3,402 (0,83), 3,437 (0,55), 3,512 (0,55), 3,520 (0,62), 3,564 (1,07), 3,586 (0,86), 3,613 (1,62), 3,631 (1,83), 3,667 (1,90), 3,695 (1,14), 3,728 (0,45), 3,761 (0,52), 3,793 (0,66), 3,824 (0,55), 3,847 (1,21), 3,866 (0,62), 3,889 (0,72), 3,925 (0,45), 3,958 (0,59), 3,986 (1,45), 4,012 (0,76), 4,050 (0,55), 4,875 (0,45), 4,921 (16,00), 4,957 (1,34), 4,969 (1,21), 5,013 (1,00), 5,025 (0,97), 5,067 (1,07), 5,265 (1,03), 5,355 (0,62), 5,399 (1,31), 5,487 (0,59), 5,522 (0,52), 7,511 (6,45), 7,532 (8,07), 7,691 (2,24), 7,698 (4,55), 7,705 (2,69), 7,712 (2,00), 7,719 (3,76), 7,725 (2,14), 8,304 (5,21).

Приклад 243

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (суміш діастерео-мерів 2; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 54 мг розчиняли у 1 мл етанолу і 1 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,01 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.;

температура 30 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 15,1 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 15,9 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

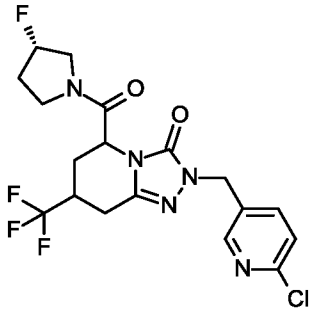
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,65 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,26), -0,008 (10,67), 0,008 (11,41), 0,147 (1,43), 0,857 (0,97), 0,877 (0,92), 2,118 (1,43), 2,135 (1,78), 2,165 (3,38), 2,196 (2,24), 2,207 (2,29), 2,225 (2,58), 2,242 (2,70), 2,263 (1,84), 2,282 (3,78), 2,322 (3,50), 2,327 (3,56), 2,332 (2,87), 2,366 (2,29), 2,523 (10,27), 2,670 (4,07), 2,688 (1,26), 2,701 (2,01), 2,710 (4,65), 2,726 (1,72), 2,740 (2,24), 2,755 (1,55), 2,877 (0,92), 2,897 (1,26), 2,940 (1,72), 2,972 (4,36), 3,008 (2,70), 3,020 (2,18), 3,368 (2,12), 3,397 (1,66), 3,427 (1,26), 3,492 (0,97), 3,526 (1,26), 3,537 (1,09), 3,615 (1,26), 3,637 (2,81), 3,667 (3,67), 3,693 (2,92), 3,713 (1,09), 3,732 (1,03), 3,802 (1,03), 3,825 (1,66), 3,845 (2,41), 3,866 (1,55), 3,889 (1,26), 3,896 (1,09), 3,921 (1,09), 3,953 (1,15), 3,979 (1,43), 4,876 (0,97), 4,915 (16,00), 4,957 (3,21), 4,970 (2,92), 5,266 (1,72), 5,391 (2,47), 5,409 (1,38), 5,524 (1,38), 7,511 (9,00), 7,532 (10,67), 7,692 (2,87), 7,698 (6,02), 7,705 (3,73), 7,712 (2,29), 7,719 (5,16), 7,725 (2,92), 8,300 (7,80).

Приклад 244

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (суміш діастерео-мерів 2; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 54 мг розчиняли у 1 мл етанолу і 1 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,01 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 15,1 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 15,9 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

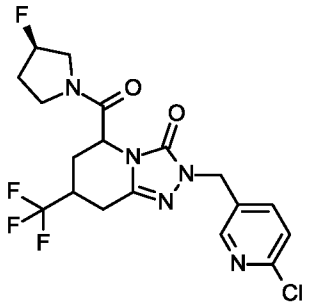
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,15 хв., д.н. = 93% [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; UV detection: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,36), 0,008 (2,14), 2,116 (1,14), 2,132 (1,25), 2,150 (1,89), 2,166 (1,40), 2,181 (1,17), 2,196 (1,36), 2,205 (1,97), 2,226 (3,32), 2,239 (2,34), 2,274 (1,40), 2,327 (0,75), 2,366 (0,56), 2,523 (2,11), 2,670 (0,81), 2,675 (1,30), 2,684 (0,93), 2,705 (1,33), 2,715 (2,12), 2,724 (1,17), 2,745 (1,53), 2,753 (1,41), 2,895 (0,95), 2,964 (2,30), 2,975 (1,56), 3,003 (1,68), 3,014 (1,31), 3,355 (2,49), 3,373 (1,63), 3,384 (1,05), 3,401 (0,76), 3,512 (0,76), 3,521 (0,79), 3,564 (1,60), 3,587 (1,26), 3,614 (1,91), 3,630 (1,82), 3,656 (1,02), 3,666 (0,92), 3,682 (0,50), 3,761 (0,51), 3,782 (0,56), 3,791 (0,58), 3,848 (0,48), 3,880 (0,64), 3,888 (0,58), 3,965 (0,74), 3,988 (1,92), 4,012 (0,76), 4,049 (0,84), 4,078 (0,56), 4,922 (16,00), 5,014 (1,53), 5,027 (1,50), 5,067 (1,64), 5,076 (0,99), 5,274 (0,94), 5,356 (0,94), 5,406 (0,90), 5,487 (0,90), 7,512 (4,52), 7,532 (5,71), 7,691 (1,70), 7,698 (3,25), 7,705 (1,96), 7,712 (1,54), 7,719 (2,69), 7,726 (1,59), 8,304 (3,85).

Приклад 245

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (суміш діастерео-мерів 2; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину (35,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 20,1 мг (10 % від теор. значення) діастереомерної суміші 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 46 мг (44 % від теор. значення) діастереомерної суміші 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

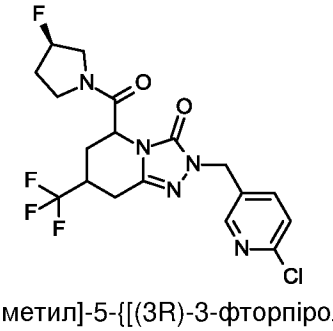
Діастереомерна суміш 2 (2 ізомери):

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,12), -0,008 (10,52), 0,008 (7,16), 0,146 (1,12), 2,115 (1,37), 2,162 (2,24), 2,181 (1,43), 2,205 (2,05), 2,227 (3,24), 2,272 (1,99), 2,323 (1,99), 2,328 (2,18), 2,337 (0,93), 2,366 (1,06), 2,523 (4,54), 2,670 (2,30), 2,711 (2,49), 2,724 (1,43), 2,741 (1,43), 2,754 (1,49), 2,895 (1,18), 2,972 (2,61), 3,011 (1,74), 3,372 (1,31), 3,400 (0,93), 3,437 (0,62), 3,487 (0,81), 3,512 (0,75), 3,524 (0,81), 3,564 (1,18), 3,586 (1,00), 3,613 (1,74), 3,633 (1,87), 3,667 (1,99), 3,696 (1,18), 3,713 (0,68), 3,734 (0,62), 3,763 (0,56), 3,793 (0,87), 3,825 (0,56), 3,848 (1,25), 3,867 (0,75), 3,889 (0,68), 3,917 (0,56), 3,966 (0,68), 3,986 (1,56), 4,018 (0,75), 4,047 (0,81), 4,082 (0,56), 4,921 (16,00), 4,958 (1,31), 4,969 (1,25), 5,011 (1,25), 5,026 (1,25), 5,064 (1,06), 5,273 (1,06), 5,345 (0,68), 5,353 (0,75), 5,401 (1,56), 5,493 (0,68), 5,521 (0,68), 7,511 (6,91), 7,532 (8,53), 7,692 (2,24), 7,698 (4,61), 7,705 (2,86), 7,712 (2,12), 7,719 (3,98), 7,725 (2,49), 8,305 (6,16).

Приклад 246

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (суміш діастерео-мерів 2, 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 45,8 мг розчиняли у 2,5 мл етанолу, 2,5 мл н-гептану і 1 мл дихлорметану; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 19,8 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 16 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 7,02 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-

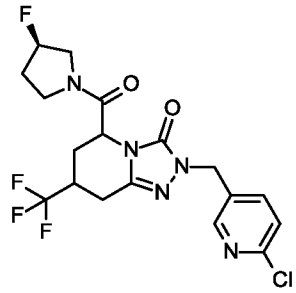
детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,66), -0,008 (6,74), 0,008 (5,83), 0,146 (0,71), 0,846 (0,63), 0,862 (0,58), 1,086 (0,66), 1,102 (0,79), 1,236 (0,76), 2,115 (1,06), 2,131 (1,22), 2,150 (1,80), 2,181 (1,09), 2,204 (1,85), 2,226 (3,25), 2,273 (1,27), 2,327 (1,01), 2,332 (0,71), 2,366 (0,91), 2,523 (3,17), 2,665 (0,89), 2,670 (1,19), 2,674 (1,47), 2,684 (1,01), 2,714 (2,21), 2,723 (1,27), 2,745 (1,62), 2,753 (1,47), 2,887 (0,96), 2,963 (2,33), 3,003 (1,70), 3,014 (1,34), 3,355 (1,09), 3,373 (1,09), 3,383 (0,74), 3,401 (0,61), 3,512 (0,76), 3,520 (0,79), 3,564 (1,62), 3,586 (1,27), 3,614 (1,90), 3,630 (1,83), 3,657 (1,01), 3,665 (0,94), 3,683 (0,51), 3,759 (0,51), 3,783 (0,66), 3,857 (0,48), 3,880 (0,63), 3,964 (0,76), 3,986 (1,93), 4,020 (0,74), 4,046 (0,86), 4,080 (0,61), 4,922 (16,00), 5,014 (1,55), 5,026 (1,52), 5,067 (1,67), 5,274 (0,94), 5,357 (0,91), 5,407 (0,89), 5,489 (0,89), 7,512 (4,74), 7,532 (6,03), 7,691 (1,85), 7,698 (3,37), 7,705 (2,03), 7,712 (1,70), 7,719 (2,87), 7,726 (1,67), 8,304 (4,13).

Приклад 247

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (суміш діастерео-мерів 2, 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 45,8 мг розчиняли у 2,5 мл етанолу, 2,5 мл н-гептану і 1 мл дихлорметану; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 19,8 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 16 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

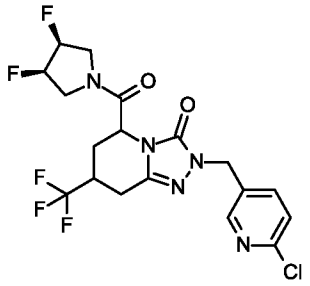
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 9,14 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,57), 0,008 (11,20), 0,146 (1,25), 0,857 (0,52), 1,021 (0,73), 1,102 (0,59), 1,234 (1,22), 1,976 (0,70), 2,003 (0,70), 2,082 (0,63), 2,108 (1,22), 2,133 (1,91), 2,167 (3,17), 2,194 (2,37), 2,225 (2,23), 2,233 (2,40), 2,241 (2,71), 2,282 (3,83), 2,327 (2,57), 2,366 (1,46), 2,590 (1,08), 2,672 (3,41), 2,687 (1,22), 2,701 (2,30), 2,711 (3,83), 2,725 (1,81), 2,741 (2,26), 2,755 (1,57), 2,933 (1,67), 2,970 (4,52), 3,010 (2,92), 3,021 (2,23), 3,339 (1,53), 3,350 (1,70), 3,369 (1,53), 3,395 (1,60), 3,427 (1,46), 3,437 (1,25), 3,499 (0,97), 3,526 (1,29), 3,536 (1,32), 3,618 (1,18), 3,641 (2,89), 3,668 (3,65), 3,694 (2,78), 3,712 (1,04), 3,730 (1,43), 3,768 (0,70), 3,795 (0,94), 3,822 (1,46), 3,847 (2,54), 3,869 (1,39), 3,888 (1,01), 3,921 (1,36), 3,956 (0,80), 3,980 (1,36), 4,011 (0,97), 4,875 (1,01), 4,916 (16,00), 4,957 (3,23), 4,971 (3,06), 5,268 (1,74), 5,398 (2,64), 5,521 (1,22), 7,512 (8,10), 7,532 (10,33), 7,698 (5,46), 7,704 (3,72), 7,719 (4,49), 7,725 (2,96), 8,301 (7,48), 17,633 (0,52).

Приклад 248

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастерео-мер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (40,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 15,5 мг (13 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 59 мг (54 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

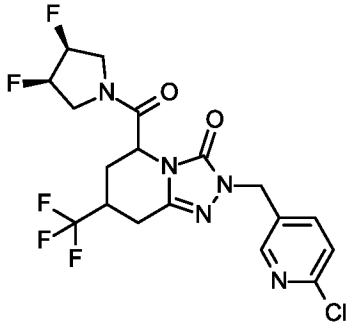
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,14), -0,008 (10,54), 0,007 (8,83), 0,145 (1,14), 1,635 (1,97), 1,663 (2,16), 1,697 (1,84), 1,728 (1,65), 2,327 (1,84), 2,366 (1,40), 2,522 (7,49), 2,559 (3,05), 2,669 (2,16), 2,679 (2,60), 2,711 (4,06), 2,719 (3,43), 2,752 (3,94), 2,884 (3,43), 2,924 (2,41), 2,992 (1,65), 3,002 (1,78), 3,011 (1,84), 3,507 (1,27), 3,517 (1,52), 3,551 (1,71), 3,559 (1,84), 3,570 (1,27), 3,605 (1,33), 3,614 (1,02), 3,638 (1,52), 3,651 (1,46), 3,671 (1,14), 3,684 (1,02), 3,696 (1,40), 3,709 (1,33), 3,729 (1,40), 3,743 (1,40), 3,766 (1,08), 3,779 (1,40), 3,792 (1,59), 3,805 (1,71), 3,818 (1,40), 3,826 (1,46), 3,839 (1,40), 3,867 (1,21), 3,906 (1,08), 4,083 (1,14), 4,097 (1,27), 4,110 (1,65), 4,125 (2,10), 4,143 (1,33), 4,153 (1,97), 4,169 (1,52), 4,709 (2,03), 4,723 (2,60), 4,735 (2,79), 4,751 (2,29), 4,760 (1,59), 4,890 (16,00), 4,920 (3,68), 5,245 (1,27), 5,273 (1,40), 5,283 (1,27), 5,306 (0,95), 5,319 (1,02), 5,325 (1,02), 5,340 (1,08), 5,368 (1,27), 5,378 (1,52), 5,391 (1,40), 5,404 (1,46), 5,413 (1,21), 5,426 (0,89), 5,435 (0,95), 5,449 (1,14), 5,458 (1,02), 5,469 (1,02), 5,483 (0,95), 7,514 (6,16), 7,535 (7,43), 7,698 (0,89), 7,716 (3,05), 7,723 (3,11), 7,727 (3,43), 7,734 (3,75), 7,743 (2,48), 7,748 (2,73), 7,754 (2,54), 8,302 (1,21), 8,325 (3,62), 8,331 (6,92), 8,338 (4,00).

Приклад 249

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастерео-мер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (88,0 мг, 234 мкмоль) розчиняли у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі закладали в реактор. Після цього додавали HBTU (115 мг, 304 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (40,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу

відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 15,5 мг (13 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 59 мг (54 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

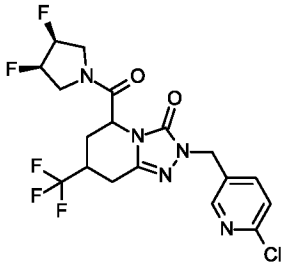
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,00), 0,008 (2,78), 1,030 (0,77), 1,045 (0,77), 2,122 (0,58), 2,138 (0,63), 2,156 (1,24), 2,172 (1,13), 2,187 (1,27), 2,203 (2,42), 2,210 (2,40), 2,219 (2,23), 2,232 (1,38), 2,274 (1,85), 2,305 (1,07), 2,328 (0,55), 2,366 (0,44), 2,670 (0,72), 2,676 (1,60), 2,689 (1,05), 2,706 (1,90), 2,717 (2,84), 2,728 (1,35), 2,746 (2,23), 2,757 (1,62), 2,881 (1,27), 2,963 (3,19), 2,975 (2,18), 3,003 (2,37), 3,015 (1,87), 3,492 (0,83), 3,501 (0,91), 3,534 (1,38), 3,542 (1,27), 3,584 (1,35), 3,643 (0,94), 3,656 (0,85), 3,676 (0,72), 3,689 (0,74), 3,700 (1,57), 3,714 (1,43), 3,733 (1,07), 3,748 (0,99), 3,764 (0,72), 3,777 (0,74), 3,797 (0,55), 3,810 (0,55), 3,840 (0,66), 3,853 (0,94), 3,868 (1,24), 3,888 (1,18), 3,907 (0,99), 4,041 (0,72), 4,055 (0,99), 4,069 (0,63), 4,088 (0,99), 4,103 (0,96), 4,117 (0,66), 4,131 (0,69), 4,152 (0,58), 4,167 (0,63), 4,180 (0,58), 4,195 (1,16), 4,211 (0,69), 4,224 (0,58), 4,240 (0,55), 4,878 (0,61), 4,918 (16,00), 4,963 (0,66), 4,990 (3,00), 5,004 (4,43), 5,259 (0,83), 5,267 (0,94), 5,286 (0,94), 5,294 (0,94), 5,307 (0,55), 5,325 (0,74), 5,341 (0,74), 5,358 (0,74), 5,367 (0,77), 5,383 (1,18), 5,397 (1,10), 5,405 (0,94), 5,415 (1,05), 5,426 (0,96), 5,439 (0,66), 5,455 (0,74), 5,469 (0,74), 5,489 (0,80), 7,512 (5,43), 7,533 (6,88), 7,688 (1,96), 7,695 (2,45), 7,698 (2,97), 7,705 (2,86), 7,709 (2,01), 7,719 (2,51), 7,725 (2,26), 8,295 (2,73), 8,301 (5,34), 8,307 (3,33).

Приклад 250

(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастерео-мер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 59 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,05 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 13,8 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 15,8 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,89 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

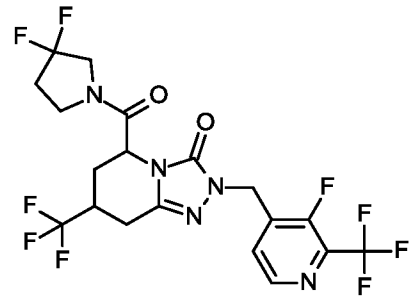
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,93), -0,008 (9,80), 0,008 (7,71), 0,146 (0,93), 0,859 (0,96), 1,135 (1,58), 1,153 (3,15), 1,171 (1,61), 2,156 (1,16), 2,171 (1,23), 2,187 (1,37), 2,203 (2,50), 2,209 (2,47), 2,218 (2,36), 2,271 (2,06), 2,307 (1,16), 2,327 (1,61), 2,366 (1,37), 2,523 (5,31), 2,669 (1,85), 2,674 (2,02), 2,688 (1,13), 2,709 (2,47), 2,716 (2,81), 2,727 (1,54), 2,746 (2,33), 2,757 (1,68), 2,891 (1,64), 2,910 (2,09), 2,928 (1,51), 2,964 (3,22), 2,976 (2,09), 3,003 (2,50), 3,014 (1,92), 3,491 (0,96), 3,499 (0,99), 3,533 (1,44), 3,582 (1,30), 3,641 (0,93), 3,656 (0,96), 3,700 (1,54), 3,712 (1,44), 3,732 (1,03), 3,745 (1,03), 3,840 (0,89), 3,868 (1,20), 3,888 (1,30), 4,056 (0,99), 4,085 (0,99), 4,102 (1,06), 4,195 (1,23), 4,918 (16,00), 4,990 (3,05), 5,003 (4,52), 5,272 (0,99), 5,283 (1,03), 5,295 (0,99), 5,340 (0,86), 5,384 (1,16), 5,404 (1,03), 5,425 (1,13), 5,504 (0,89), 7,512 (6,17), 7,532 (7,57), 7,688 (2,09), 7,698 (3,19), 7,704 (3,25), 7,719 (2,81), 7,725 (2,57), 8,301 (7,02).

Приклад 251

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он

(діастереомер 2, рацемат)



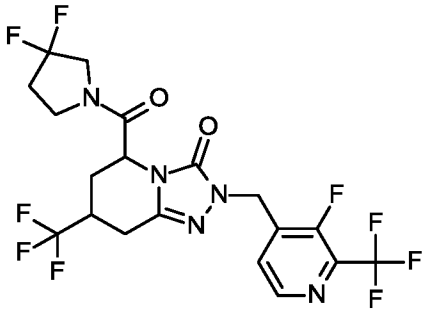
(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діасте-реомерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (37,4 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 9,3 мг (6 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 75,8 мг (66 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,21), 0,008 (2,19), 1,030 (0,81), 1,045 (0,81), 2,073 (0,62), 2,130 (0,89), 2,146 (1,06), 2,165 (2,14), 2,171 (1,67), 2,177 (1,87), 2,182 (2,05), 2,196 (2,25), 2,206 (2,48), 2,212 (2,38), 2,222 (1,95), 2,237 (1,87), 2,252 (1,71), 2,279 (3,19), 2,300 (3,44), 2,328 (2,21), 2,332 (2,35), 2,366 (0,89), 2,377 (1,24), 2,397 (2,11), 2,427 (2,79), 2,443 (2,48), 2,462 (1,67), 2,473 (1,67), 2,523 (2,87), 2,565 (3,40), 2,583 (2,73), 2,603 (1,84), 2,622 (0,92), 2,665 (0,62), 2,670 (0,78), 2,674 (0,62), 2,702 (2,40), 2,709 (2,86), 2,731 (3,35), 2,740 (4,75), 2,749 (3,10), 2,771 (3,90), 2,778 (3,67), 2,920 (2,35), 2,993 (4,94), 3,025 (2,56), 3,033 (3,68), 3,041 (2,21), 3,520 (0,62), 3,539 (1,16), 3,550 (2,35), 3,569 (6,00), 3,589 (4,68), 3,604 (2,37), 3,618 (0,90), 3,636 (0,49), 3,685 (0,67), 3,718 (2,17), 3,755 (3,76), 3,788 (4,03), 3,817 (2,33), 3,851 (0,54), 3,876 (0,54), 3,894 (1,25), 3,902 (2,44), 3,919 (4,70), 3,934 (5,06), 3,953 (2,29), 3,960 (1,38), 3,979 (0,54), 4,105 (0,75), 4,135 (1,98), 4,147 (0,81), 4,163 (1,70), 4,178 (3,27), 4,204 (3,16), 4,236 (1,84), 4,267 (0,52), 4,984 (3,75), 4,997 (3,71), 5,048 (4,57), 5,062 (3,98), 5,074 (4,49), 5,089 (15,44), 5,117 (16,00), 5,158 (4,49), 7,561 (5,02), 7,573 (9,68), 7,586 (5,37), 8,568 (11,97), 8,580 (12,08).

Приклад 252

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 75,8 мг розчиняли у 3 мл ізопропанолу в ультразвуковій ванні, потім додавали 3 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,8 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C;

УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 11,4 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 13,3 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 2:

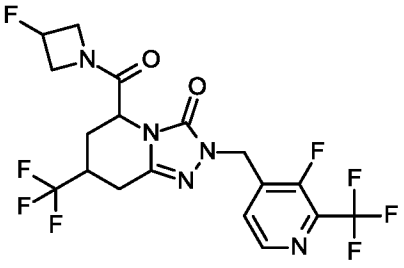
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 7,07 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (15,76), 0,146 (1,87), 1,260 (0,77), 2,165 (0,72), 2,180 (0,62), 2,205 (0,86), 2,252 (0,57), 2,281 (1,01), 2,296 (1,15), 2,322 (1,87), 2,327 (2,44), 2,332 (1,96), 2,366 (1,72), 2,397 (0,72), 2,409 (0,67), 2,426 (0,96), 2,444 (1,01), 2,523 (5,99), 2,665 (1,58), 2,670 (2,11), 2,674 (1,58), 2,701 (0,81), 2,710 (2,30), 2,731 (1,10), 2,739 (1,49), 2,770 (1,20), 2,778 (1,15), 2,928 (0,81), 2,993 (1,63), 3,033 (1,15), 3,550 (0,77), 3,569 (1,96), 3,588 (1,58), 3,604 (0,77), 3,717 (0,77), 3,756 (1,15), 3,787 (1,29), 3,818 (0,72), 3,903 (0,72), 3,919 (1,49), 3,935 (1,58), 3,951 (0,72), 4,135 (0,62), 4,178 (1,01), 4,204 (1,01), 4,983 (1,25), 4,996 (1,20), 5,047 (1,53), 5,061 (1,20), 5,074 (1,39), 5,089 (4,84), 5,116 (5,08), 5,158 (1,49), 7,560 (1,68), 7,573 (3,16), 7,586 (1,72), 8,568 (4,02), 8,580 (3,98).

Приклад 253

(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (29,1 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 6,7 мг (6 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 65,5 мг (62 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

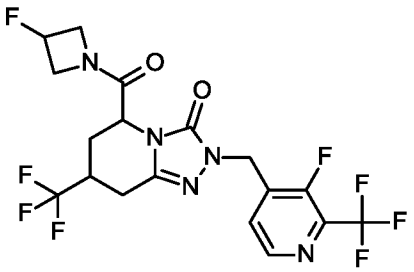
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,81), -0,009 (15,15), 0,007 (16,00), 0,146 (1,64), 1,667 (0,62), 1,698 (1,81), 1,728 (2,83), 1,757 (2,04), 1,790 (0,79), 2,327 (2,83), 2,365 (2,54), 2,457 (2,09), 2,522 (8,37), 2,664 (1,87), 2,669 (2,49), 2,709 (2,94), 2,737 (2,37), 2,745 (2,49), 2,776 (2,77), 2,888 (3,11), 2,917 (1,70), 2,928 (1,87), 2,968 (0,62), 3,004 (1,36), 3,017 (1,36), 3,246 (0,51), 3,905 (0,62), 3,943 (1,07), 3,971 (1,36), 4,006 (1,02), 4,041 (0,79), 4,164 (0,73), 4,178 (0,62), 4,190 (0,62), 4,211 (0,79), 4,230 (0,96), 4,255 (0,96), 4,282 (0,73), 4,307 (0,73), 4,321 (0,51), 4,338 (0,62), 4,355 (0,85), 4,384 (1,30), 4,412 (1,24), 4,443 (1,58), 4,471 (3,39), 4,485 (3,00), 4,498 (2,88), 4,512 (2,54), 4,587 (0,57), 4,602 (0,73), 4,639 (1,13), 4,658 (1,24), 4,696 (0,62), 4,727 (0,68), 4,742 (0,51), 5,070 (9,78), 5,079 (10,06), 5,380 (1,24), 5,517 (1,24), 7,635 (3,45), 7,649 (6,05), 7,661 (3,39), 8,579 (5,82), 8,590 (5,48).

Приклад 254

(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (29,1 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 6,7 мг (6 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 65,5 мг (62 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

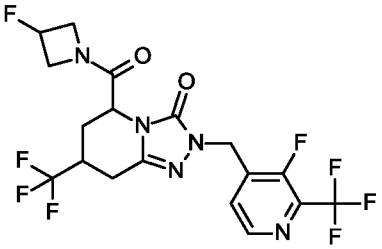
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,51), -0,008 (3,67), 0,008 (3,01), 1,030 (0,61), 1,045 (0,71), 2,073 (0,61), 2,137 (1,68), 2,156 (2,90), 2,173 (3,62), 2,187 (3,57), 2,203 (3,16), 2,219 (1,73), 2,240 (3,67), 2,273 (5,10), 2,308 (1,89), 2,328 (1,43), 2,366 (1,12), 2,524 (3,72), 2,679 (2,85), 2,709 (5,76), 2,718 (4,89), 2,748 (4,38), 2,989 (8,76), 3,027 (5,04), 3,036 (3,62), 3,970 (2,55), 4,001 (2,04), 4,031 (2,24), 4,213 (1,27), 4,241 (2,04), 4,270 (2,29), 4,286 (2,70), 4,335 (1,12), 4,403 (2,34), 4,428 (2,75), 4,463 (2,50), 4,490 (3,01), 4,626 (1,17), 4,644 (1,43), 4,671 (2,24), 4,683 (2,50), 4,698 (2,34), 4,710 (2,09), 4,722 (2,19), 4,770 (8,36), 4,785 (7,85), 5,052 (3,72), 5,093 (16,00), 5,110 (9,17), 5,121 (9,27), 5,151 (1,94), 5,163 (2,45), 5,362 (1,78), 5,408 (1,73), 5,505 (1,78), 5,551 (1,68), 7,567 (5,61), 7,579 (10,90), 7,592 (5,91), 8,568 (11,87), 8,580 (11,87).

Приклад 255

(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 65,5 мг розчиняли у 3 мл ізопропанолу, потім додавали 1 мл дихлорметану і 2 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 5,7 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 5,4 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 2:

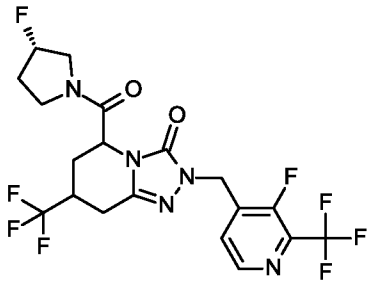
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 7,09 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,04), -0,009 (16,00), 0,007 (7,79), 0,017 (0,39), 0,146 (1,01), 0,986 (0,27), 1,002 (0,30), 1,234 (0,42), 2,136 (0,27), 2,155 (0,44), 2,172 (0,54), 2,185 (0,54), 2,201 (0,52), 2,218 (0,32), 2,241 (0,62), 2,272 (0,74), 2,308 (0,30), 2,317 (0,30), 2,322 (0,49), 2,327 (0,57), 2,331 (0,44), 2,366 (0,59), 2,523 (3,72), 2,561 (0,27), 2,563 (0,27), 2,664 (0,57), 2,669 (0,76), 2,674 (0,71), 2,709 (1,26), 2,717 (0,71), 2,747 (0,64), 2,951 (0,44), 2,958 (0,47), 2,988 (1,28), 3,025 (0,74), 3,035 (0,52), 3,967 (0,37), 3,999 (0,32), 4,030 (0,32), 4,053 (0,25), 4,212 (0,25), 4,241 (0,30), 4,256 (0,37), 4,268 (0,37), 4,281 (0,42), 4,308 (0,27), 4,401 (0,35), 4,431 (0,47), 4,461 (0,42), 4,490 (0,42), 4,670 (0,37), 4,683 (0,39), 4,694 (0,42), 4,707 (0,37), 4,721 (0,35), 4,738 (0,27), 4,768 (1,21), 4,783 (1,08), 5,052 (0,54), 5,092 (2,29), 5,109 (1,38), 5,120 (1,33), 5,151 (0,32), 5,161 (0,37), 5,361 (0,27), 5,408 (0,25), 5,505 (0,30), 5,753 (1,97), 7,565 (0,89), 7,578 (1,53), 7,591 (0,84), 8,567 (1,73), 8,579 (1,65).

Приклад 256

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (32,7 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 8,8 мг (7 % від теор. значення) суміші діастереомерів 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 68,3 мг (63 % від теор. значення) суміші діастереомерів 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

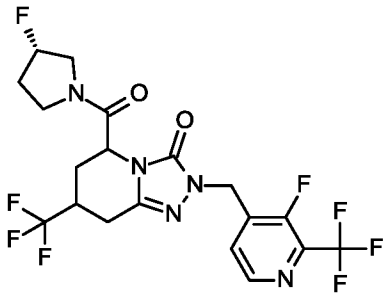
ДІАСТЕРЕОМЕРНА СУМІШ 2, 2 ізомери:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,68), -0,008 (5,73), 0,008 (6,83), 0,146 (0,68), 2,000 (0,94), 2,117 (2,71), 2,149 (4,64), 2,167 (4,38), 2,183 (4,43), 2,213 (4,27), 2,224 (6,57), 2,234 (6,88), 2,245 (8,96), 2,282 (4,59), 2,323 (2,24), 2,328 (2,87), 2,333 (2,76), 2,366 (2,29), 2,523 (7,35), 2,670 (2,35), 2,675 (1,77), 2,700 (2,55), 2,710 (4,59), 2,730 (3,65), 2,738 (6,41), 2,749 (4,07), 2,768 (3,96), 2,778 (4,48), 2,927 (2,97), 2,995 (7,71), 3,033 (5,00), 3,163 (14,80), 3,173 (14,85), 3,360 (8,08), 3,378 (5,73), 3,388 (4,07), 3,406 (3,75), 3,436 (2,14), 3,446 (2,03), 3,508 (1,41), 3,527 (1,93), 3,572 (3,07), 3,596 (2,55), 3,621 (4,74), 3,643 (6,41), 3,662 (3,44), 3,671 (5,32), 3,687 (3,18), 3,696 (3,07), 3,713 (1,30), 3,736 (1,30), 3,763 (1,72), 3,794 (2,14), 3,832 (1,62), 3,853 (3,70), 3,891 (2,24), 3,928 (1,30), 3,963 (2,14), 3,990 (4,38), 4,023 (1,88), 4,087 (4,38), 4,938 (2,29), 4,950 (2,35), 4,986 (3,23), 4,999 (3,13), 5,045 (5,16), 5,087 (11,41), 5,095 (14,85), 5,117 (15,84), 5,159 (4,12), 5,269 (3,13), 5,358 (1,77), 5,402 (3,75), 5,489 (1,72), 5,524 (1,41), 7,562 (5,73), 7,574 (10,32), 7,587 (5,37), 8,136 (13,29), 8,568 (16,00), 8,580 (16,00).

Приклад 257

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 68,3 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 2 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 30,7 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 27,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

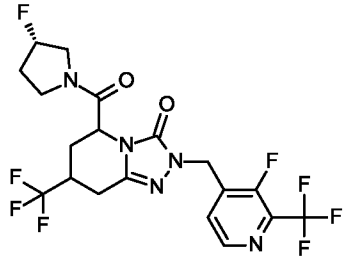
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,17 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,69), -0,008 (15,64), 0,008 (16,00), 0,145 (1,87), 1,235 (1,60), 2,189 (4,18), 2,207 (3,56), 2,243 (4,62), 2,302 (5,60), 2,327 (3,82), 2,332 (3,91), 2,366 (3,56), 2,523 (11,82), 2,669 (4,00), 2,696 (2,93), 2,710 (5,69), 2,724 (4,00), 2,736 (5,24), 2,749 (3,11), 2,765 (4,18), 2,779 (2,84), 2,994 (8,18), 3,032 (4,80), 3,045 (3,64), 3,330 (4,98), 3,350 (2,67), 3,359 (3,38), 3,378 (2,76), 3,406 (2,76), 3,445 (2,22), 3,507 (1,69), 3,534 (2,31), 3,543 (2,13), 3,621 (2,22), 3,640 (4,98), 3,670 (5,96), 3,686 (3,47), 3,696 (4,62), 3,735 (2,13), 3,802 (1,69), 3,832 (2,40), 3,855 (4,80), 3,929 (1,96), 3,962 (1,60), 3,988 (2,31), 4,938 (3,47), 4,950 (3,56), 4,985 (5,16), 4,999 (4,98), 5,042 (4,00), 5,086 (13,60), 5,118 (11,82), 5,159 (3,73), 5,270 (3,29), 5,400 (4,18), 5,523 (2,31), 7,561 (4,89), 7,573 (9,87), 7,587 (5,42), 8,568 (13,42), 8,580 (13,60).

Приклад 258

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 2; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 68,3 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 2 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 30,7 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 27,2 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,68 хв., д.н. = 97,8% [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

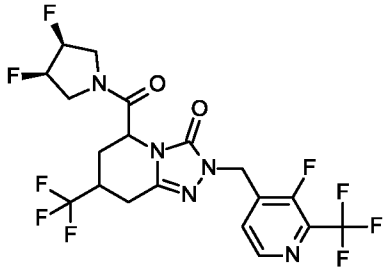
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,67), -0,008 (14,33), 0,008 (12,71), 0,146 (1,67), 1,234 (1,12), 2,148 (3,10), 2,168 (3,16), 2,179 (2,17), 2,197 (2,17), 2,223 (4,71), 2,233 (5,33), 2,244 (6,88), 2,281 (2,91), 2,323 (2,23), 2,327 (2,98), 2,332 (2,29), 2,366 (2,36), 2,523 (8,06), 2,665

(2,05), 2,670 (2,91), 2,674 (2,17), 2,700 (2,11), 2,710 (4,03), 2,730 (2,73), 2,738 (4,22), 2,749 (2,42), 2,770 (3,22), 2,778 (3,10), 2,910 (1,98), 2,987 (4,65), 3,025 (3,41), 3,037 (2,85), 3,361 (2,36), 3,379 (2,29), 3,408 (1,18), 3,518 (1,67), 3,571 (3,16), 3,595 (2,79), 3,620 (3,72), 3,642 (3,72), 3,661 (2,05), 3,764 (1,12), 3,795 (1,24), 3,884 (1,43), 3,965 (1,61), 3,992 (3,60), 4,013 (1,43), 4,053 (1,80), 4,087 (1,24), 5,053 (4,40), 5,095 (16,00), 5,114 (10,67), 5,159 (1,98), 5,275 (2,05), 5,359 (1,98), 5,407 (1,86), 5,490 (1,86), 7,556 (2,67), 7,569 (5,33), 7,576 (5,52), 7,588 (2,79), 8,569 (9,92), 8,581 (9,67).

Приклад 259

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (37,4 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 8,5 мг (8 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 72 мг (64 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

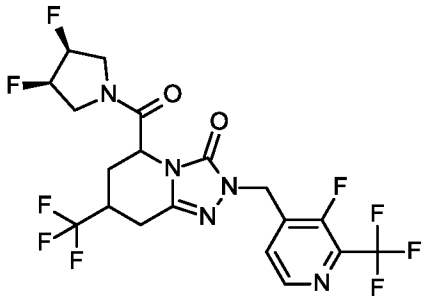
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (2,18), -0,009 (16,00), 0,007 (13,45), 0,145 (2,18), 1,652 (1,09), 1,682 (1,09), 1,713 (1,09), 1,747 (1,09), 2,322 (4,36), 2,327 (6,18), 2,331 (4,36), 2,365 (4,00), 2,412 (1,09), 2,444 (1,82), 2,450 (1,82), 2,523 (14,18), 2,558 (3,27), 2,560 (1,82), 2,564 (2,18), 2,566 (1,82), 2,571 (1,45), 2,576 (1,82), 2,581 (1,45), 2,585 (1,45), 2,592 (1,45), 2,596 (1,45), 2,664 (4,73), 2,669 (5,82), 2,673 (4,00), 2,689 (3,27), 2,709 (4,36), 2,737 (1,82), 2,776 (2,18), 2,906 (2,18), 2,947 (1,45), 2,989 (1,45), 3,024 (1,45), 3,180 (0,73), 3,189 (0,73), 3,201 (1,09), 3,218 (1,82), 3,223 (1,45), 3,234 (1,82), 3,246 (2,55), 3,251 (2,18), 3,358 (0,73), 3,520 (0,73), 3,565 (1,09), 3,639 (0,73), 3,699 (0,73), 3,730 (0,73), 3,788 (1,09), 3,802 (0,73), 3,823 (0,73), 4,139 (1,09), 4,744 (1,45), 4,757 (1,45), 4,764 (1,09), 4,772 (1,45), 5,070 (8,00), 5,249 (0,73), 5,256 (0,73), 5,361 (0,73), 5,394 (1,09), 5,450 (0,73), 5,470 (0,73), 5,753 (13,09), 7,623 (1,82), 7,637 (4,00), 7,650 (2,18), 8,578 (3,64), 8,589 (3,27).

Приклад 260

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифтор-метил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-3(2Н)-он (діастереомер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (93,0 мг, 217 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (107 мг, 282 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (190 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (37,4 мг, 261 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 8,5 мг (8 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 72 мг (64 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

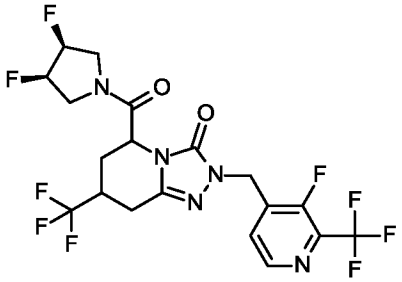
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,52), -0,008 (6,19), 0,008 (4,22), 0,146 (0,52), 2,137 (1,22), 2,154 (1,44), 2,173 (2,56), 2,189 (2,30), 2,204 (2,67), 2,220 (5,11), 2,230 (4,56), 2,238 (4,56), 2,294 (3,59), 2,328 (3,52), 2,366 (1,59), 2,519 (9,30), 2,524 (8,48), 2,665 (1,37), 2,670 (1,78), 2,675 (1,41), 2,700 (2,89), 2,711 (3,30), 2,729 (3,85), 2,740 (5,56), 2,751 (2,78), 2,769 (4,56), 2,780 (3,37), 2,898 (2,70), 2,986 (6,33), 2,997 (4,70), 3,025 (4,78), 3,036 (3,78), 3,168 (16,00), 3,493 (2,07), 3,502 (3,11), 3,526 (2,63), 3,536 (4,07), 3,545 (3,41), 3,556 (2,52), 3,566 (1,93), 3,588 (2,93), 3,599 (2,07), 3,650 (2,04), 3,665 (1,93), 3,684 (1,70), 3,697 (1,93), 3,707 (3,44), 3,720 (3,26), 3,740 (2,70), 3,754 (2,30), 3,767 (1,56), 3,780 (1,59), 3,801 (1,22), 3,814 (1,22), 3,843 (1,81), 3,871 (2,85), 3,884 (2,52), 3,891 (2,78), 4,046 (1,89), 4,060 (2,70), 4,074 (2,41), 4,091 (3,07), 4,108 (2,52), 4,122 (1,67), 4,136 (1,63), 4,150 (1,26), 4,166 (1,44), 4,180 (1,37), 4,195 (2,37), 4,210 (1,52), 4,224 (1,22), 4,238 (1,19), 5,023 (6,78), 5,034 (8,93), 5,045 (5,93), 5,087 (11,19), 5,110 (8,48), 5,120 (9,63), 5,151 (1,78), 5,161 (3,00), 5,260 (1,96), 5,270 (2,15), 5,285 (2,07), 5,296 (2,07), 5,329 (1,67), 5,337 (1,74), 5,350 (1,81), 5,384 (2,52), 5,407 (2,04), 5,417 (2,19), 5,430 (2,11), 5,440 (1,37), 5,457 (1,74), 5,471 (1,67), 5,479 (1,70), 5,491 (1,85), 7,554 (3,15), 7,566 (6,74), 7,576 (7,70), 7,588 (3,63), 8,167 (0,89), 8,569 (11,81), 8,581 (11,26).

Приклад 261

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторме-тил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторме-тил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 72,2 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 2 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 31,3 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 31,2 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,08 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® IB, 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

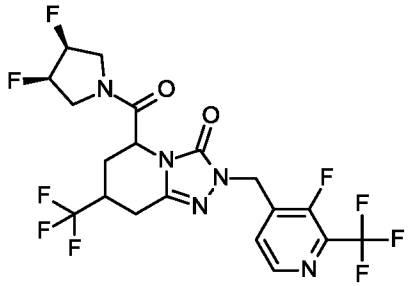
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,73), -0,008 (16,00), 0,008 (12,80), 0,146 (1,73), 0,852 (0,61), 1,234 (1,30), 2,138 (0,78), 2,153 (0,78), 2,173 (1,56), 2,185 (1,38), 2,204 (1,47), 2,219 (3,03), 2,229 (2,94), 2,238 (2,94), 2,291 (2,42), 2,327 (3,29), 2,366 (2,68), 2,523 (6,66), 2,665

(1,73), 2,670 (2,25), 2,674 (1,64), 2,699 (1,82), 2,710 (3,89), 2,729 (2,42), 2,740 (3,63), 2,752 (1,64), 2,769 (3,03), 2,781 (2,25), 2,898 (1,64), 2,986 (3,98), 2,997 (2,85), 3,025 (3,03), 3,037 (2,51), 3,502 (1,56), 3,535 (2,25), 3,545 (1,99), 3,587 (1,73), 3,650 (1,30), 3,663 (1,12), 3,682 (0,86), 3,707 (2,08), 3,719 (1,99), 3,740 (1,64), 3,753 (1,38), 3,780 (0,86), 3,814 (0,69), 3,872 (1,73), 3,891 (1,64), 4,046 (0,95), 4,059 (1,30), 4,090 (1,30), 4,108 (1,21), 4,137 (0,86), 4,195 (1,47), 4,210 (0,86), 4,224 (0,78), 4,239 (0,69), 5,022 (4,15), 5,034 (5,62), 5,045 (3,72), 5,087 (7,18), 5,110 (5,36), 5,120 (6,49), 5,152 (1,04), 5,161 (1,99), 5,270 (1,47), 5,297 (1,30), 5,329 (0,95), 5,351 (1,04), 5,383 (1,47), 5,417 (1,30), 5,429 (1,30), 5,440 (0,78), 5,470 (1,04), 7,554 (1,73), 7,566 (4,06), 7,576 (4,93), 7,589 (2,25), 8,569 (7,26), 8,581 (7,26).

Приклад 262

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 72,2 мг розчиняли у 3 мл ацетонітрилу і 2 мл етанолу (теплого); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °С; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 31,3 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 31,2 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 2:

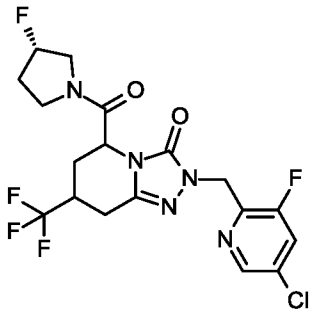
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,11 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiraltek® IB 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,71), 0,008 (15,86), 0,147 (1,71), 0,853 (0,96), 1,234 (2,39), 2,138 (1,78), 2,153 (1,78), 2,173 (3,49), 2,189 (3,21), 2,204 (3,42), 2,221 (6,97), 2,229 (6,63), 2,239 (6,50), 2,293 (5,40), 2,327 (5,40), 2,366 (2,80), 2,519 (10,60), 2,523 (8,27), 2,670 (2,53), 2,700 (3,56), 2,711 (4,79), 2,730 (5,06), 2,741 (7,52), 2,751 (3,76), 2,769 (6,02), 2,781 (4,51), 2,915 (3,42), 2,986 (8,62), 2,997 (6,22), 3,026 (6,56), 3,038 (5,20), 3,502 (3,28), 3,526 (2,67), 3,536 (4,85), 3,546 (4,03), 3,556 (3,01), 3,590 (3,69), 3,650 (2,53), 3,664 (2,46), 3,684 (1,98), 3,707 (4,51), 3,720 (4,44), 3,740 (3,35), 3,753 (3,01), 3,767 (1,98), 3,780 (1,85), 3,802 (1,37), 3,814 (1,44), 3,870 (3,69), 3,892 (3,56), 4,048 (1,85), 4,061 (2,67), 4,075 (1,71), 4,091 (3,01), 4,109 (2,53), 4,122 (1,71), 4,137 (1,78), 4,151 (1,50), 4,166 (1,71), 4,180 (1,64), 4,195 (3,08), 4,210 (1,98), 4,223 (1,50), 4,239 (1,57), 5,023 (9,23), 5,035 (12,51), 5,045 (8,41), 5,087 (15,52), 5,110 (11,56), 5,120 (13,81), 5,152 (2,39), 5,161 (4,31), 5,261 (2,60), 5,271 (2,94), 5,298 (2,87), 5,329 (2,12), 5,350 (2,39), 5,384 (3,35), 5,408 (2,67), 5,418 (2,94), 5,430 (2,80), 5,441 (1,71), 5,457 (2,19), 5,480 (2,26), 5,492 (2,32), 7,555 (3,83), 7,566 (9,37), 7,577 (10,87), 7,589 (5,20), 8,569 (16,00), 8,581 (15,93).

Приклад 263

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он діастерео-мерна суміш 1; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (55,0 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (68,7 мг, 181 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (21,0 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 10,5 мг (16 % від теор. значення) суміші діастереомерів 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 37 мг (51 % від теор. значення) суміші діастереомерів 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

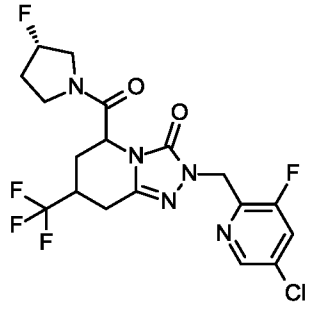
Діастереомерна суміш 1, 2 ізомери:

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,70), -0,033 (0,53), -0,022 (0,95), -0,008 (14,62), 0,008 (16,00), 0,019 (0,95), 0,024 (0,53), 0,026 (0,42), 0,146 (1,70), 1,653 (0,42), 1,682 (0,53), 1,713 (0,53), 1,739 (0,53), 2,097 (0,32), 2,109 (0,32), 2,131 (0,32), 2,212 (0,32), 2,231 (0,32), 2,257 (0,32), 2,323 (1,70), 2,327 (2,33), 2,332 (1,80), 2,366 (1,91), 2,460 (0,32), 2,523 (7,31), 2,559 (2,44), 2,574 (1,27), 2,581 (0,85), 2,586 (0,74), 2,598 (0,74), 2,604 (0,53), 2,637 (0,95), 2,665 (2,44), 2,670 (3,60), 2,674 (2,75), 2,710 (3,18), 2,760 (0,21), 2,862 (1,06), 2,898 (0,74), 2,987 (0,42), 3,011 (0,42), 3,359 (1,59), 3,435 (0,74), 3,468 (0,53), 3,499 (0,64), 3,534 (0,42), 3,554 (0,53), 3,588 (0,53), 3,619 (0,64), 3,636 (0,64), 3,657 (0,64), 3,674 (0,74), 3,703 (0,53), 3,721 (0,42), 3,743 (0,32), 3,787 (0,32), 3,795 (0,32), 3,826 (0,42), 3,859 (0,53), 3,887 (0,42), 3,931 (0,64), 3,957 (0,74), 3,986 (0,42), 4,677 (0,32), 4,690 (0,42), 4,704 (0,32), 4,716 (0,42), 4,731 (0,42), 4,742 (0,42), 4,755 (0,42), 4,767 (0,42), 4,781 (0,32), 4,798 (0,42), 4,812 (0,32), 4,825 (0,32), 4,971 (4,77), 5,284 (0,32), 5,354 (0,32), 5,396 (0,53), 5,417 (0,32), 5,481 (0,32), 5,524 (0,32), 8,104 (1,17), 8,109 (1,27), 8,129 (1,17), 8,133 (1,27), 8,489 (1,70).

Приклад 264

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он діастереомерна суміш 2; 2 ізомери)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (55,0 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (68,7 мг, 181 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (21,0 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну

суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 10,5 мг (16 % від теор. значення) суміші діастереомерів 1 (2 ізомери), який елюювали спочатку, і 37 мг (51 % від теор. значення) суміші діастереомерів 2 (2 ізомери), який елюювали пізніше.

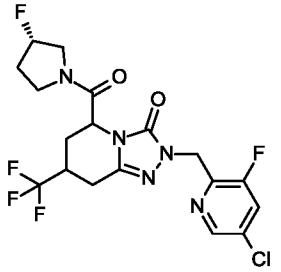
Діастереомерна суміш 2, 2 ізомери:

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -1,950 (1,23), -1,643 (1,23), -1,565 (0,92), -1,154 (1,23), -0,149 (5,54), -0,039 (1,85), 0,146 (5,23), 1,883 (1,23), 1,954 (1,23), 1,989 (1,54), 1,999 (1,54), 2,039 (1,23), 2,120 (4,31), 2,149 (7,38), 2,186 (6,77), 2,199 (6,46), 2,216 (6,15), 2,268 (5,54), 2,297 (3,69), 2,327 (10,46), 2,367 (6,15), 2,413 (1,54), 2,610 (2,15), 2,635 (3,38), 2,670 (15,38), 2,710 (10,15), 2,801 (1,23), 2,815 (1,23), 2,883 (1,54), 2,948 (9,85), 2,982 (7,08), 3,025 (1,23), 3,084 (1,23), 3,119 (1,23), 3,204 (1,54), 3,361 (5,85), 3,388 (3,38), 3,426 (2,46), 3,474 (1,54), 3,499 (1,85), 3,510 (2,15), 3,524 (1,85), 3,534 (2,15), 3,567 (4,00), 3,597 (4,00), 3,605 (3,08), 3,628 (4,92), 3,668 (4,62), 3,691 (4,00), 3,726 (1,85), 3,762 (1,23), 3,790 (2,46), 3,798 (1,85), 3,820 (2,46), 3,843 (3,08), 3,865 (2,15), 3,887 (2,15), 3,919 (1,85), 3,976 (2,77), 3,996 (3,08), 4,019 (2,77), 4,049 (1,85), 4,076 (1,54), 4,904 (2,46), 4,931 (5,85), 4,970 (16,00), 4,995 (3,69), 5,017 (9,54), 5,056 (6,15), 5,265 (3,08), 5,303 (1,23), 5,355 (2,15), 5,398 (3,69), 5,490 (2,46), 5,522 (1,54), 7,947 (0,92), 8,103 (10,15), 8,107 (10,77), 8,127 (9,85), 8,131 (10,77), 8,201 (1,23), 8,214 (1,54), 8,483 (15,08), 8,698 (0,92), 8,965 (1,23), 10,344 (1,23), 11,406 (0,92), 12,388 (1,23), 12,839 (0,92), 12,989 (1,23), 13,493 (1,23), 15,243 (0,92), 16,225 (0,92).

Приклад 265

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он діастерео-мерна суміш 2, 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 37 мг розчиняли у 2 мл н-гептану і 2 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,9 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 14,3 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 15,1 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

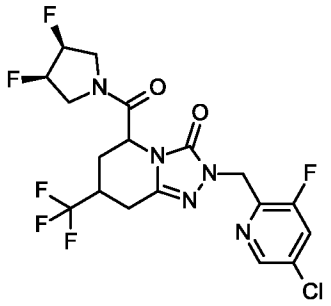
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 6,52 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,56), -0,008 (16,00), 0,008 (15,94), 0,146 (1,50), 1,235 (0,88), 1,971 (0,50), 2,115 (1,50), 2,151 (2,88), 2,185 (2,25), 2,200 (2,12), 2,216 (1,94), 2,231 (1,94), 2,267 (3,25), 2,296 (2,00), 2,327 (2,37), 2,366 (0,69), 2,669 (3,75), 2,678 (3,44), 2,692 (1,62), 2,710 (2,25), 2,948 (4,63), 2,982 (3,75), 3,362 (1,75), 3,390 (1,62), 3,426 (1,25), 3,497 (0,81), 3,523 (1,19), 3,648 (1,81), 3,667 (2,63), 3,692 (2,94), 3,721 (1,25), 3,784 (0,69), 3,818 (1,75), 3,845 (2,25), 3,868 (1,25), 3,916 (1,37), 3,952 (0,75), 3,976 (1,19), 4,009 (0,69), 4,906 (1,75), 4,922 (3,25), 4,966 (8,44), 5,021 (4,12), 5,060 (1,88), 5,266 (1,56), 5,394 (2,37), 5,525 (1,12), 8,102 (4,75), 8,107 (4,81), 8,126 (4,81), 8,131 (4,94), 8,483 (6,12).

Приклад 266

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат)



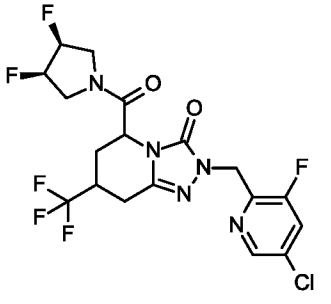
(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (55,0 мг, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (68,7 мг, 181 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (24,0 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 23,9 мг (35 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,73), -0,031 (0,56), -0,008 (16,00), 0,008 (13,67), 0,146 (1,63), 2,073 (0,42), 2,145 (0,47), 2,161 (0,47), 2,193 (1,17), 2,256 (0,84), 2,295 (0,56), 2,322 (1,45), 2,327 (1,96), 2,332 (1,45), 2,366 (0,56), 2,439 (0,42), 2,648 (0,42), 2,665 (1,77), 2,669 (2,33), 2,684 (1,21), 2,695 (0,65), 2,710 (0,84), 2,728 (0,56), 2,942 (1,77), 2,976 (1,17), 2,988 (0,75), 3,491 (0,37), 3,527 (0,61), 3,535 (0,56), 3,578 (0,61), 3,640 (0,37), 3,653 (0,33), 3,698 (0,56), 3,709 (0,51), 3,729 (0,42), 3,746 (0,37), 3,851 (0,42), 3,870 (0,51), 3,888 (0,51), 3,897 (0,47), 4,058 (0,37), 4,088 (0,47), 4,102 (0,33), 4,201 (0,47), 4,933 (0,89), 4,971 (2,47), 4,993 (1,77), 5,008 (1,21), 5,024 (1,40), 5,028 (1,35), 5,047 (0,47), 5,064 (0,56), 5,267 (0,42), 5,288 (0,47), 5,342 (0,37), 5,382 (0,56), 5,394 (0,47), 5,403 (0,42), 5,426 (0,37), 5,454 (0,33), 5,486 (0,37), 8,103 (1,40), 8,107 (1,49), 8,126 (1,49), 8,131 (1,45), 8,477 (2,19).

Приклад 267

(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 2, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 23,9 мг розчиняли у 1,5 мл н-гептану і 2 мл етанолу; об'єм впорскування: 1,2 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 8,6 мг енантіомера 1, який елюювали спочатку, і 9,4 мг енантіомера 2, який елюювали пізніше.

Енантіомер 1:

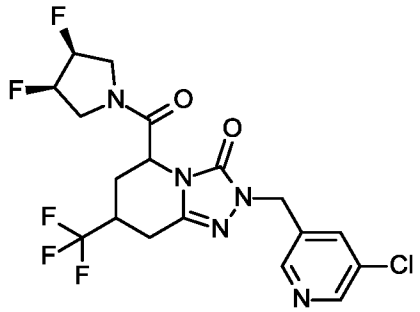
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,86 хв., е.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IE, 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,69), -0,008 (16,00), 0,008 (14,89), 0,146 (1,85), 2,128 (0,41), 2,144 (0,82), 2,162 (0,82), 2,193 (2,14), 2,259 (1,40), 2,294 (0,99), 2,323 (1,48), 2,327 (2,18), 2,332 (1,60), 2,366 (1,07), 2,651 (0,70), 2,674 (2,71), 2,683 (2,14), 2,696 (1,07), 2,711 (1,69), 2,941 (3,08), 2,976 (2,06), 2,988 (1,32), 3,488 (0,58), 3,530 (0,95), 3,577 (0,95), 3,641 (0,70), 3,653 (0,58), 3,673 (0,58), 3,697 (0,99), 3,712 (0,99), 3,732 (0,78), 3,746 (0,66), 3,759 (0,45), 3,773 (0,45), 3,837 (0,58), 3,852 (0,78), 3,867 (0,95), 3,911 (0,70), 3,916 (0,70), 4,044 (0,49), 4,056 (0,70), 4,072 (0,53), 4,087 (0,82), 4,104 (0,58), 4,117 (0,45), 4,133 (0,45), 4,170 (0,45), 4,201 (0,78), 4,216 (0,49), 4,231 (0,41), 4,933 (1,69), 4,972 (4,36), 4,977 (3,78), 4,993 (3,13), 5,008 (2,06), 5,024 (2,34), 5,028 (2,39), 5,052 (0,82), 5,064 (1,11), 5,067 (1,03), 5,263 (0,74), 5,292 (0,70), 5,384 (0,95), 5,394 (0,86), 5,414 (0,78), 5,422 (0,66), 5,454 (0,49), 5,474 (0,70), 5,484 (0,66), 8,103 (2,67), 8,108 (2,80), 8,127 (2,76), 8,132 (2,76), 8,477 (4,40), 8,481 (4,40).

Приклад 268

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастерео-мер 1, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (70,0 мг, чистота 75 %, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (68,7 мг, 181 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (24,0 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 12,6 мг (19 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 9 мг (14 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

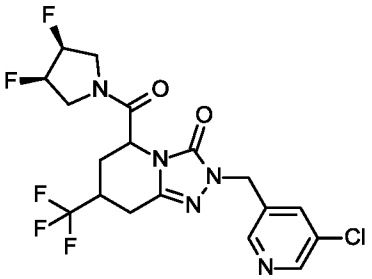
Діастереомер 1, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,45), -0,020 (0,85), -0,017 (1,09), -0,008 (12,36), 0,008 (16,00), 0,146 (1,58), 1,642 (1,27), 1,670 (1,39), 1,703 (1,27), 1,735 (1,03), 2,323 (1,27), 2,327 (1,76), 2,332 (1,39), 2,366 (1,21), 2,523 (5,52), 2,558 (2,48), 2,564 (2,12), 2,572 (1,76), 2,665 (1,58), 2,669 (2,12), 2,674 (1,64), 2,697 (1,45), 2,710 (1,52), 2,730 (2,00), 2,737 (2,24), 2,769 (2,61), 2,901 (2,18), 2,940 (1,58), 2,996 (1,03), 3,016 (1,09), 3,509 (0,85), 3,521 (0,97), 3,555 (1,15), 3,564 (1,21), 3,572 (0,85), 3,608 (0,85), 3,642 (0,85), 3,655 (1,03), 3,700 (1,03), 3,713 (1,03), 3,735 (0,97), 3,748 (1,21), 3,783 (0,91), 3,797 (0,97), 3,809 (0,97), 3,830 (1,09), 3,844 (0,97), 3,864 (1,03), 3,895 (0,91), 3,910 (0,85), 3,951 (0,79), 4,114 (0,91), 4,130 (1,45), 4,144 (0,97), 4,160 (1,45), 4,174 (1,03), 4,723 (1,21), 4,732 (1,39), 4,737 (1,76), 4,750 (1,70), 4,765 (1,45), 4,773 (1,03), 4,923 (7,94), 4,952 (1,45), 5,248 (0,91), 5,261 (0,85), 5,276 (0,85), 5,287 (0,73), 5,322 (0,73), 5,342 (0,91), 5,354 (0,85), 5,364 (0,91), 5,371 (0,97), 5,383 (0,97), 5,392 (0,97), 5,406 (0,91), 5,415 (0,79), 5,465 (0,79), 5,472 (0,85), 7,796 (3,33), 7,801 (3,64), 8,425 (0,73), 8,446 (2,61), 8,453 (4,12), 8,458 (3,15), 8,576 (3,88), 8,581 (3,45), 9,265 (3,45).

Приклад 269

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастерео-мер 2, рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (70,0 мг, чистота 75 %, 139 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (68,7 мг, 181 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (24,0 мг, 167 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом, а органічну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали 10 %-ним водним розчином лимонної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Після розділення відокремили 12,6 мг (19 % від теор. значення) діастереомера 1 (рацемат), який елюювали спочатку, і 9 мг (14 % від теор. значення) діастереомера 2 (рацемат), який елюювали пізніше.

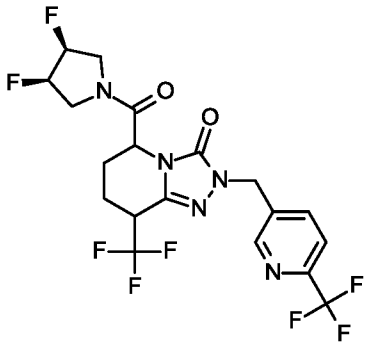
Діастереомер 2, рацемат:

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (14,42), 0,146 (1,86), 2,166 (1,21), 2,182 (1,16), 2,197 (1,44), 2,208 (2,27), 2,218 (2,69), 2,228 (2,13), 2,241 (1,11), 2,277 (1,95), 2,312 (1,16), 2,323 (1,90), 2,327 (2,64), 2,332 (1,90), 2,366 (1,81), 2,523 (5,43), 2,665 (2,04), 2,670 (2,64), 2,674 (1,95), 2,693 (1,44), 2,703 (1,21), 2,710 (2,09), 2,723 (1,95), 2,733 (2,97), 2,743 (1,44), 2,762 (2,37), 2,772 (1,81), 2,889 (1,30), 2,904 (1,25), 2,977 (3,11), 2,988 (2,27), 3,016 (2,27), 3,027 (1,81), 3,500 (1,02), 3,533 (1,58), 3,542 (1,44), 3,552 (1,25), 3,563 (0,74), 3,578 (1,07), 3,586 (1,58), 3,596 (0,97), 3,646 (0,97), 3,660 (0,79), 3,678 (0,79), 3,695 (0,79), 3,703 (1,44), 3,718 (1,53), 3,738 (1,07), 3,752 (1,07), 3,766 (0,79), 3,780 (0,74), 3,800 (0,65), 3,847 (0,83), 3,866 (1,34), 3,895 (1,34), 3,930 (0,70), 4,043 (0,74), 4,057 (0,93), 4,071 (0,65), 4,087 (1,11), 4,104 (0,97), 4,119 (0,70), 4,134 (0,70), 4,157 (0,70), 4,173 (0,74), 4,201 (1,21), 4,230 (0,70), 4,911 (0,74), 4,952 (13,22), 5,007 (3,06), 5,020 (4,31), 5,273 (1,02), 5,296 (1,07), 5,328 (0,65), 5,351 (0,74), 5,386 (1,30), 5,397 (1,16), 5,407 (1,02), 5,418 (1,07), 5,427 (1,07), 5,439 (0,65), 5,458 (0,83), 5,480 (0,83), 5,490 (0,93), 7,750 (1,81), 7,763 (4,50), 8,425 (7,14), 8,429 (4,73), 8,570 (4,87).

Приклад 270

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



В атмосфері аргону: 5-{[(3RS,4RS)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторме-тил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (23,0 мг, 46,4 мкмоль) і паладій на вугіллі (50,0 мг, 10 % паладію) суспендували в етанолі (5,0 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт

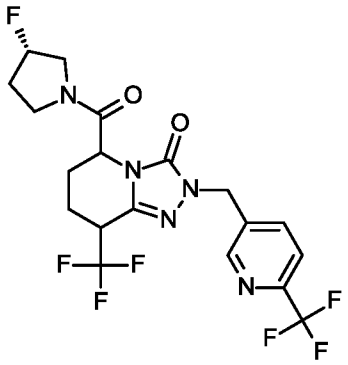
ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 10,6 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,36), -0,008 (12,38), 0,008 (12,98), 0,146 (1,36), 1,724 (0,83), 1,755 (1,81), 1,781 (1,89), 1,807 (0,83), 2,067 (1,81), 2,084 (2,34), 2,120 (1,66), 2,167 (3,40), 2,229 (0,83), 2,323 (2,11), 2,327 (2,87), 2,332 (2,19), 2,366 (1,36), 2,665 (2,04), 2,669 (2,72), 2,674 (2,26), 2,710 (1,36), 3,477 (0,98), 3,486 (0,91), 3,498 (0,83), 3,511 (1,58), 3,520 (1,74), 3,532 (1,96), 3,541 (1,21), 3,567 (1,43), 3,574 (1,43), 3,632 (1,06), 3,645 (1,21), 3,666 (0,75), 3,690 (1,43), 3,704 (1,89), 3,726 (1,51), 3,736 (1,58), 3,757 (1,66), 3,771 (1,36), 3,794 (1,06), 3,804 (0,98), 3,840 (0,53), 3,873 (1,06), 3,892 (0,60), 3,909 (0,91), 3,935 (1,06), 3,949 (1,21), 3,964 (0,91), 3,986 (1,21), 4,000 (1,06), 4,015 (0,68), 4,028 (0,60), 4,104 (1,81), 4,136 (1,51), 4,152 (1,13), 4,166 (0,91), 4,179 (1,21), 4,191 (0,98), 4,205 (0,83), 4,220 (0,68), 4,892 (3,92), 4,901 (4,91), 5,065 (2,11), 5,106 (10,57), 5,120 (5,81), 5,126 (6,34), 5,167 (1,43), 5,257 (1,28), 5,270 (1,28), 5,280 (1,43), 5,289 (1,28), 5,300 (0,75), 5,318 (0,91), 5,335 (1,06), 5,346 (0,98), 5,357 (1,06), 5,370 (1,06), 5,381 (1,43), 5,393 (1,43), 5,402 (1,21), 5,412 (1,28), 5,421 (1,13), 5,433 (0,83), 5,447 (0,91), 5,455 (0,91), 5,464 (0,91), 5,479 (0,98), 5,486 (1,06), 5,500 (0,83), 7,922 (16,00), 7,941 (1,28), 8,634 (7,09).

Приклад 271

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



В атмосфері аргону: 5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (165 мг, 346 мкмоль) і паладій на вугіллі (50,0 мг, 10 % паладію) суспендували в етанолі (29 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 21,3 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

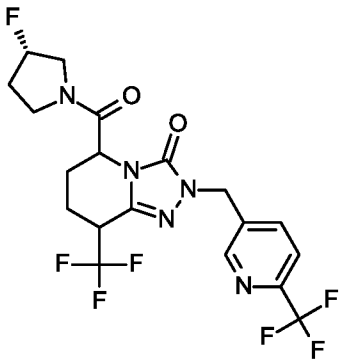
Діастереомерна суміш (4 ізомери):

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,89), -0,034 (0,38), -0,009 (16,00), 0,007 (15,87), 0,146 (2,02), 1,742 (0,63), 1,772 (0,76), 1,799 (0,63), 1,827 (0,50), 2,078 (1,51), 2,104 (1,76), 2,152 (1,39), 2,178 (1,76), 2,222 (1,26), 2,251 (0,76), 2,322 (3,15), 2,327 (4,16), 2,331 (3,02), 2,365 (2,39), 2,522 (10,20), 2,587 (0,88), 2,639 (0,50), 2,664 (3,28), 2,669 (4,54), 2,674 (3,28), 2,700 (0,38), 2,709 (2,27), 2,731 (0,50), 2,890 (0,50), 3,366 (1,51), 3,384 (1,39), 3,396 (0,88), 3,412 (1,01), 3,424 (0,50), 3,439 (0,38), 3,467 (0,50), 3,520 (0,76), 3,535 (1,26), 3,559 (1,01), 3,588 (0,88), 3,609 (1,64), 3,629 (1,13), 3,656 (1,01), 3,676 (0,76), 3,737 (0,76), 3,757 (0,76), 3,779 (0,88), 3,804 (0,50), 3,869 (0,88), 3,926 (0,50), 3,948 (0,63), 3,964 (0,63), 4,022 (0,50), 4,053 (0,63), 4,091 (1,01), 4,097 (1,01), 4,778 (0,50), 4,791 (0,63), 4,837 (0,63), 4,846 (0,63), 4,921 (0,76), 4,933 (0,76), 4,956 (0,88), 5,059 (0,63), 5,069 (0,50), 5,099 (2,52), 5,110 (3,02), 5,122 (4,28), 5,162 (0,88), 5,268 (0,88), 5,355 (0,50), 5,402 (0,88), 5,490 (0,63), 7,897 (0,50), 7,921 (9,57), 7,941 (0,63), 8,635 (3,78).

Приклад 272

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 93 мг розчиняли у 3 мл етанолу і 3 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,58 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IA 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 60:40; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 46 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 32,7 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

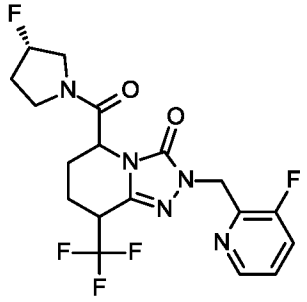
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,95 хв., д.н. = 98,4% [колонка: Daicel Chiralpak® IA, 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,71), -0,008 (6,13), 0,008 (5,87), 0,146 (0,71), 1,806 (1,01), 1,827 (1,52), 1,850 (1,06), 2,078 (2,58), 2,095 (2,28), 2,105 (3,14), 2,142 (2,03), 2,152 (1,92), 2,177 (1,77), 2,192 (1,52), 2,223 (2,38), 2,248 (1,47), 2,274 (1,32), 2,327 (1,77), 2,332 (1,32), 2,367 (1,37), 2,665 (1,16), 2,670 (1,57), 2,674 (1,16), 2,710 (1,27), 3,342 (1,42), 3,360 (0,71), 3,370 (0,81), 3,379 (0,91), 3,406 (0,86), 3,415 (0,81), 3,468 (0,66), 3,475 (0,71), 3,504 (0,81), 3,514 (0,81), 3,633 (2,94), 3,651 (2,18), 3,676 (1,57), 3,699 (1,22), 3,736 (2,03), 3,761 (1,92), 3,781 (1,57), 3,806 (1,16), 3,869 (2,38), 4,089 (1,37), 4,099 (1,37), 4,780 (1,42), 4,791 (1,57), 4,838 (2,18), 4,848 (1,82), 5,059 (1,87), 5,100 (7,90), 5,123 (5,77), 5,164 (1,42), 5,268 (1,42), 5,399 (1,62), 5,520 (0,91), 7,921 (16,00), 7,941 (0,96), 8,637 (7,04).

Приклад 273

(5RS,8RS)-2-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



В атмосфері аргону: 2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (50,0 мг, чистота 62 %, 67,1 мкмоль) і паладій на вугіллі (10,0 мг, 10 % паладію) суспендували в етанолі (5,0 мл) і перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 0,5 мг (1,7 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

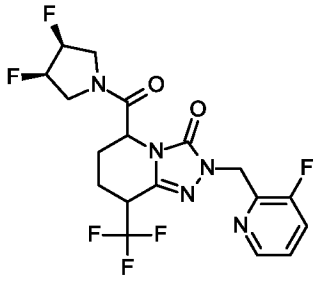
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,120 (1,33), -0,009 (5,54), -0,007 (16,00), 0,007 (11,08), 0,117 (1,28), 1,330 (0,87), 1,343 (0,82), 1,768 (1,90), 1,796 (2,56), 1,815 (1,79), 1,823 (2,10), 1,856 (2,36), 1,880 (2,10), 1,901 (0,77), 2,010 (2,82), 2,019 (3,54), 2,027 (3,85), 2,037 (5,03), 2,050 (6,10), 2,072 (4,97), 2,081 (4,26), 2,101 (3,49), 2,121 (4,51), 2,152 (9,44), 2,164 (5,90), 2,182 (4,36),

2,230 (3,18), 2,258 (2,36), 2,271 (2,31), 2,354 (1,18), 2,358 (2,31), 2,361 (3,08), 2,365 (2,21), 2,369 (1,08), 2,518 (5,38), 2,522 (3,79), 2,628 (1,03), 2,631 (2,15), 2,635 (2,97), 2,639 (2,10), 2,643 (0,87), 3,348 (6,56), 3,358 (4,92), 3,371 (3,74), 3,380 (3,13), 3,390 (2,36), 3,411 (1,74), 3,418 (1,69), 3,461 (1,18), 3,468 (1,23), 3,488 (1,95), 3,495 (1,74), 3,516 (1,90), 3,522 (1,95), 3,543 (4,67), 3,563 (4,87), 3,577 (3,03), 3,585 (3,28), 3,590 (3,18), 3,598 (5,03), 3,615 (1,23), 3,633 (3,79), 3,650 (3,95), 3,656 (2,97), 3,670 (2,92), 3,686 (2,72), 3,711 (1,33), 3,738 (2,62), 3,746 (1,54), 3,756 (3,38), 3,764 (2,05), 3,772 (2,05), 3,783 (1,38), 3,789 (1,33), 3,812 (1,59), 3,837 (0,77), 3,861 (3,33), 3,936 (1,59), 3,954 (2,87), 3,972 (2,51), 3,994 (1,28), 4,015 (1,44), 4,041 (1,74), 4,079 (3,95), 4,772 (2,00), 4,776 (2,26), 4,785 (2,36), 4,825 (2,62), 4,830 (3,33), 4,838 (2,72), 4,842 (2,51), 4,896 (2,51), 4,900 (2,97), 4,908 (2,82), 4,912 (2,62), 4,936 (2,51), 4,943 (3,85), 4,953 (2,62), 4,965 (3,90), 4,970 (8,05), 4,973 (7,33), 4,997 (5,59), 5,001 (11,64), 5,005 (10,67), 5,114 (4,26), 5,118 (7,54), 5,122 (6,82), 5,127 (7,74), 5,131 (4,36), 5,146 (2,87), 5,149 (4,97), 5,154 (4,46), 5,159 (5,13), 5,163 (2,77), 5,279 (3,13), 5,285 (2,97), 5,368 (2,05), 5,385 (3,23), 5,393 (3,44), 5,474 (1,85), 5,507 (1,33), 7,422 (6,10), 7,431 (11,08), 7,439 (12,26), 7,448 (12,77), 7,457 (7,08), 7,711 (8,15), 7,713 (6,41), 7,729 (12,10), 7,733 (6,97), 7,748 (7,23), 8,360 (8,05), 8,363 (13,28), 8,369 (8,67), 8,372 (12,87), 8,524 (5,03).

Приклад 274

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(3-фторпіридин-2-іл)метил]-8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



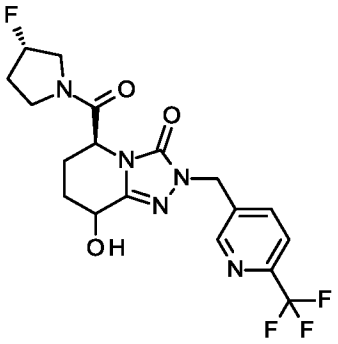
В атмосфері аргону: 2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифтор-піролідин-1-іл]карбоніл}-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (95,0 мг, чистота 47 %, 93,1 мкмоль) і паладій на вугіллі (10,0 мг, 10 % паладію) суспендували в етанолі (5,0 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм). Реакційну суміш фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 17 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,00), 1,747 (1,83), 1,780 (4,50), 1,808 (5,17), 1,839 (2,50), 2,024 (4,67), 2,034 (5,67), 2,049 (5,67), 2,067 (4,67), 2,094 (2,83), 2,133 (9,50), 2,141 (9,33), 2,327 (6,00), 2,366 (3,83), 2,669 (6,17), 2,710 (3,67), 3,471 (3,00), 3,480 (2,83), 3,493 (2,67), 3,504 (4,67), 3,515 (5,50), 3,525 (5,33), 3,534 (3,67), 3,559 (4,17), 3,567 (4,50), 3,626 (2,83), 3,641 (3,33), 3,660 (2,17), 3,674 (2,67), 3,686 (4,17), 3,698 (4,83), 3,720 (4,83), 3,731 (4,50), 3,751 (5,17), 3,765 (3,83), 3,785 (3,33), 3,798 (3,17), 3,855 (2,67), 3,867 (3,00), 3,904 (2,33), 3,933 (2,83), 3,947 (3,00), 3,962 (2,00), 3,983 (3,50), 3,997 (3,17), 4,011 (2,00), 4,026 (1,83), 4,087 (4,83), 4,094 (4,83), 4,102 (5,00), 4,134 (3,67), 4,148 (3,17), 4,164 (2,67), 4,176 (3,67), 4,191 (2,50), 4,204 (2,17), 4,880 (11,50), 4,890 (14,33), 4,971 (9,67), 5,010 (16,00), 5,065 (3,00), 5,114 (9,33), 5,127 (10,00), 5,154 (4,83), 5,168 (6,00), 5,247 (2,50), 5,257 (3,50), 5,268 (3,67), 5,285 (3,50), 5,324 (2,33), 5,337 (3,17), 5,345 (3,00), 5,354 (3,00), 5,366 (3,17), 5,380 (4,17), 5,392 (4,17), 5,403 (3,67), 5,415 (3,67), 5,425 (2,83), 5,443 (2,33), 5,451 (2,33), 5,463 (2,83), 5,475 (3,17), 5,486 (2,83), 5,502 (2,00), 7,419 (5,67), 7,429 (10,67), 7,440 (12,17), 7,450 (12,83), 7,461 (7,00), 7,706 (8,50), 7,731 (13,17), 7,753 (7,83), 8,360 (13,00), 8,371 (12,83).

Приклад 275

(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (150 мг, 363 мкмоль) в атмосфері аргону закладали у дихлорметан (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього при температурі 0 °С краплями додавали тетрафторборат водню (адукт етилетеру) (55 мкл, 400 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв. при температурі 0 °С і протягом 60 хв. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і протягом ночі висушували у високому вакуумі. Залишок закладали в ацетонітрил (600 мкл) і при кімнатній температурі повільно краплями додавали розчин (S,S-(2-({(S)-2-[(S)-1-(піридин-2-іл-метил)піролідин-2-іл]піролідин-1-іл}метил)піридин)(біс-ацетонітрил) гекса-фторантимонату заліза (II)- (16,9 мг, 18,1 мкмоль) і оцтової кислоти (10 мкл, 180 мкмоль) в ацетонітрилі (0,36 мл). Після цього при кімнатній температурі повільно краплями додавали пероксид водню (27 мкл, 50 %-ний розчин у воді, 440 мкмоль) у ацетонітрил (3,3 мл) і перемішували протягом 10 хв.. Повторно краплями додавали пероксид водню (27 мкл, 50 мас. % розчин у воді, 440 мкмоль) у ацетонітрил (3,3 мл) і перемішували протягом наступних 10 хвилин. Ще раз краплями додавали пероксид водню (27 мкл, 50 %-ий розчин у воді, 440 мкмоль) у ацетонітрил (3,3 мл) і перемішували протягом наступних 40 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували із 1N водним розчином гідроксиду натрію і протягом 20 хв. інтенсивно перемішували при кімнатній температурі. Повторно розбавляли 1N водним розчином гідроксиду натрію та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 11). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,0 мг (9 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,25), -0,008 (16,00), 0,008 (8,87), 0,015 (0,77), 0,018 (0,60), 0,025 (0,32), 0,146 (1,17), 1,728 (0,85), 1,740 (1,01), 1,751 (1,41), 1,765 (1,49), 1,778 (1,61), 1,800 (0,97), 1,818 (1,17), 1,852 (0,77), 1,884 (0,36), 1,912 (0,52), 1,948 (0,60), 1,999 (0,40), 2,021 (0,36), 2,037 (0,24), 2,105 (1,49), 2,224 (0,60), 2,265 (0,85), 2,323 (1,25), 2,327 (1,53), 2,331 (1,21), 2,366 (2,10), 2,389 (0,97), 2,405 (1,01), 2,425 (0,77), 2,523 (7,70), 2,525 (6,85), 2,558 (1,21), 2,561 (0,77), 2,564 (0,69), 2,566 (0,64), 2,569 (0,56), 2,572 (0,56), 2,576 (0,52), 2,582 (0,40), 2,587 (0,28), 2,594 (0,28), 2,598 (0,28), 2,612 (0,24), 2,651 (0,28), 2,665 (1,29), 2,669 (1,69), 2,673 (1,17), 2,709 (1,69), 3,238 (0,28), 3,361 (0,69), 3,373 (0,40), 3,386 (0,64), 3,397 (0,48), 3,419 (0,32), 3,457 (0,36), 3,484 (0,48), 3,494 (0,52), 3,508 (0,28), 3,516 (0,32), 3,620 (0,85), 3,629 (1,29), 3,636 (1,37), 3,643 (1,45), 3,649 (1,37), 3,667 (1,25), 3,690 (0,85), 3,711 (0,64), 3,730 (1,33), 3,755 (1,21), 3,769 (0,97), 3,776 (1,01), 3,796 (0,60), 3,834 (0,32), 3,861 (1,21), 4,475 (0,36), 4,487 (0,69), 4,501 (0,64), 4,510 (0,77), 4,527 (2,02), 4,538 (1,93), 4,547 (0,77), 4,599 (0,36), 4,610 (0,44), 4,624 (0,24), 4,655 (0,36), 4,670 (0,64), 4,682 (0,40), 4,751 (0,77), 4,762 (0,69), 4,801 (0,89), 4,806 (0,93), 4,817 (0,93), 5,044 (3,83), 5,060 (5,96), 5,101 (0,24), 5,258 (0,93), 5,389 (1,21), 5,513 (0,64), 5,772 (2,66), 5,783 (3,51), 5,796 (1,41), 7,896 (0,60), 7,920 (7,58), 8,650 (2,66), 8,663 (1,37).

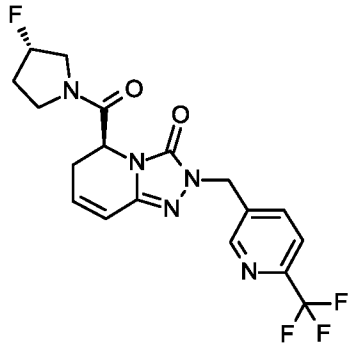
Альтернативний метод:

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (400 мг, 968 мкмоль) і сульфат церію (IV) (1,29 г, 3,87 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (1,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (1,3 мл, 24 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Суспензію фільтрували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 270 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,03 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

Приклад 276

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



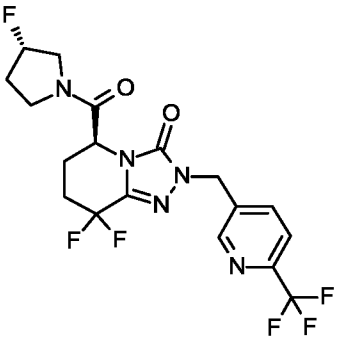
(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) (200 мг, чистота 70 %, 326 мкмоль) закладали у ТГФ (4,8 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 3,3,3-триетил-1-(метоксикарбоніл)діазатіан-3-іум-1-ід-2,2-діоксид (233 мг, 978 мкмоль) і перемішували протягом 45 хвилин при температурі 90 °C у мікрохвильовій печі. Повторно додавали 3,3,3-триетил-1-(метоксикарбоніл)діазатіан-3-ій-1-ід-2,2-діоксид (78 мг, 326 мкмоль) і перемішували протягом наступних 2 годин при температурі 90 °C у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 9,60 мг (7 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,80), -0,032 (0,48), -0,027 (0,60), -0,024 (0,72), -0,019 (0,96), -0,016 (1,20), -0,009 (16,00), 0,007 (15,52), 0,018 (0,96), 0,022 (0,60), 0,027 (0,60), 0,146 (1,80), 2,091 (0,60), 2,116 (0,72), 2,125 (0,72), 2,165 (0,48), 2,239 (0,48), 2,270 (0,60), 2,322 (2,77), 2,327 (3,85), 2,332 (2,77), 2,366 (3,85), 2,394 (0,36), 2,414 (0,36), 2,420 (0,36), 2,434 (0,48), 2,440 (0,48), 2,447 (0,60), 2,451 (0,60), 2,521 (8,66), 2,523 (8,54), 2,526 (6,50), 2,557 (3,61), 2,560 (2,65), 2,562 (2,17), 2,564 (1,80), 2,567 (1,80), 2,569 (1,56), 2,572 (1,32), 2,574 (1,32), 2,577 (1,20), 2,579 (1,20), 2,582 (0,84), 2,584 (0,84), 2,586 (1,08), 2,589 (0,84), 2,601 (0,84), 2,606 (0,96), 2,621 (0,84), 2,628 (0,60), 2,648 (0,48), 2,653 (0,48), 2,665 (3,25), 2,669 (4,33), 2,674 (3,13), 2,709 (4,33), 2,725 (0,60), 2,747 (0,48), 2,753 (0,84), 2,770 (0,60), 2,913 (0,36), 2,943 (0,36), 2,978 (0,60), 2,994 (0,60), 3,008 (0,72), 3,032 (0,48), 3,047 (0,36), 3,055 (0,48), 3,208 (0,36), 3,220 (0,36), 3,246 (0,72), 3,255 (0,72), 3,357 (0,72), 3,372 (0,60), 3,423 (0,48), 3,470 (0,72), 3,496 (0,84), 3,637 (1,08), 3,661 (0,96), 3,688 (0,60), 3,728 (0,96), 3,774 (0,96), 3,847 (0,96), 4,949 (0,60), 4,970 (0,72), 5,004 (1,20), 5,024 (0,96), 5,080 (6,02), 5,259 (0,60), 5,390 (0,84), 5,511 (0,48), 6,248 (0,84), 6,262 (0,96), 6,278 (0,60), 6,307 (1,68), 6,315 (1,80), 6,334 (0,84), 6,340 (0,84), 7,922 (7,58), 8,559 (0,36), 8,664 (2,41), 17,706 (0,36).

Приклад 278

(5S)-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]ме-тил}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (ізомер 1) (33,5 мг, чистота 62 %, 48,6 мкмоль) в атмосфері аргону закладали у дихлорметан (5,0 мл) при кімнатній температурі.

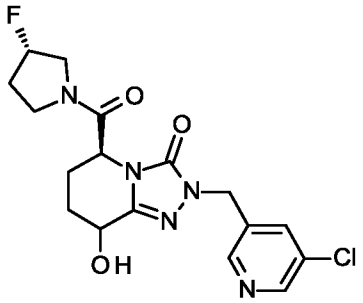
Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (19 мкл, 150 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу чотири рази екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,10 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,80), -0,008 (15,78), 0,008 (16,00), 0,027 (0,58), 0,146 (1,66), 1,096 (1,30), 1,113 (3,17), 1,131 (1,51), 2,119 (0,94), 2,148 (1,37), 2,169 (1,01), 2,177 (0,94), 2,237 (1,15), 2,284 (2,02), 2,323 (3,24), 2,327 (3,68), 2,332 (3,10), 2,352 (1,73), 2,366 (3,17), 2,381 (1,37), 2,407 (0,94), 2,435 (1,30), 2,446 (1,08), 2,523 (6,92), 2,568 (0,58), 2,591 (0,58), 2,665 (1,95), 2,670 (2,67), 2,674 (1,95), 2,710 (2,31), 3,184 (0,58), 3,201 (0,65), 3,243 (0,72), 3,346 (1,51), 3,357 (1,08), 3,375 (0,65), 3,395 (0,65), 3,420 (0,58), 3,428 (0,58), 3,518 (0,58), 3,527 (0,65), 3,614 (0,58), 3,655 (1,59), 3,679 (1,66), 3,707 (1,15), 3,758 (0,94), 3,780 (1,37), 3,801 (1,15), 3,825 (0,79), 3,890 (1,51), 4,864 (0,72), 4,878 (1,15), 4,940 (1,51), 5,172 (9,87), 5,277 (1,08), 5,407 (1,15), 5,531 (0,58), 7,946 (14,49), 7,949 (9,37), 8,677 (4,25).

Приклад 279

(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



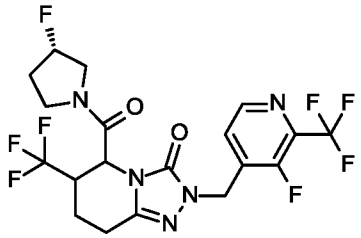
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (15,2 мг, 38,8 мкмоль) і сульфат церію (IV) (51,6 мг, 155 мкмоль) суспендували у трет-бутанолі (52 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (52 мкл, 970 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Повторно додавали сульфат церію (IV) (25,8 мг, 77,6 мкмоль) і знову перемішували протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,10 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,443 (2,53), 1,446 (2,51), 1,727 (1,43), 1,743 (2,23), 1,749 (2,12), 1,757 (2,29), 1,791 (1,45), 1,796 (1,26), 1,811 (2,25), 1,829 (1,28), 1,854 (1,39), 1,907 (2,21), 1,937 (0,93), 1,996 (0,93), 2,012 (1,02), 2,071 (0,87), 2,085 (1,04), 2,103 (2,12), 2,108 (2,12), 2,132 (1,99), 2,156 (1,21), 2,235 (1,28), 2,266 (1,28), 2,383 (2,38), 2,612 (1,34), 3,300 (15,81), 3,310 (16,00), 3,377 (2,90), 3,400 (2,40), 3,423 (1,52), 3,442 (1,30), 3,448 (1,39), 3,465 (1,54), 3,471 (1,45), 3,488 (1,04), 3,626 (1,56), 3,644 (3,44), 3,655 (2,51), 3,662 (2,68), 3,686 (1,65), 3,707 (1,97), 3,725 (1,60), 3,733 (1,52), 3,751 (1,80), 3,766 (1,08), 3,784 (1,95), 3,803 (1,19), 3,830 (1,15), 3,847 (2,25), 4,502 (1,39), 4,537 (3,66), 4,611 (1,00), 4,659 (0,82), 4,669 (1,34), 4,677 (0,89), 4,749 (1,21), 4,757 (1,19), 4,803 (1,34), 4,806 (1,39), 4,813 (1,52), 4,947 (6,52), 4,964 (10,72), 5,280 (1,80), 5,367 (1,75), 5,403 (1,19), 5,490 (1,21), 5,783 (1,47), 7,763 (3,66), 7,782 (2,77), 8,355 (1,36), 8,431 (4,78), 8,446 (3,55), 8,569 (7,77), 8,572 (7,90).

Приклад 280

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш, 2 ізомери)



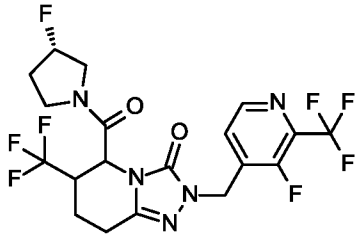
(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-6-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (96,0 мг, 224 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) і після цього додавали HBTU (111 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (33,8 мг, 269 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 72,0 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (13,07), 0,146 (1,70), 2,043 (1,47), 2,248 (0,64), 2,328 (2,23), 2,366 (2,34), 2,523 (6,33), 2,670 (2,81), 2,710 (2,81), 2,782 (1,17), 2,823 (0,70), 3,513 (0,70), 3,538 (1,41), 3,619 (0,70), 3,668 (0,94), 3,768 (0,76), 4,135 (0,70), 4,840 (0,82), 4,855 (0,76), 4,898 (1,11), 4,909 (1,05), 4,942 (0,88), 4,951 (0,82), 4,972 (1,00), 4,986 (0,88), 5,082 (4,10), 5,097 (3,81), 5,278 (0,76), 5,412 (0,88), 7,546 (0,88), 7,558 (1,88), 7,573 (1,70), 7,587 (1,11), 8,572 (3,52), 8,584 (3,40).

Приклад 281

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 68 мг розчиняли у 6 мл суміші ацетонітрил/етанол (2:1); об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 26,8 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 27,2 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 10,33 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OD-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 90:10; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

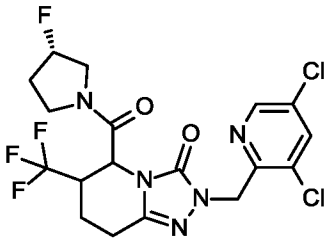
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,120 (0,91), -0,007 (10,14), 0,006 (7,74), 0,117 (0,91), 0,845 (0,57), 1,234 (1,37), 1,961 (2,73), 1,978 (2,79), 1,989 (2,33), 2,036 (3,36), 2,047 (6,89), 2,062 (6,89), 2,073 (3,93), 2,095 (2,11), 2,133 (2,96), 2,159 (2,28), 2,265 (1,82), 2,290 (1,88), 2,361 (2,39), 2,365 (1,71), 2,518 (5,98), 2,522 (4,56), 2,631 (3,87), 2,635 (3,13), 2,649 (2,16), 2,665 (3,42), 2,681 (2,51), 2,703 (1,54), 2,716 (2,22), 2,769 (1,71), 2,785 (3,30), 2,797 (4,61), 2,820 (2,22), 2,831 (2,79), 3,331 (3,70), 3,345 (2,68), 3,394 (1,77), 3,415 (1,77), 3,423 (2,05), 3,465 (1,77), 3,471 (2,16), 3,492 (3,59), 3,500 (3,76), 3,509 (2,51), 3,649 (3,07), 3,667 (4,84), 3,679 (4,38), 3,704 (2,51), 3,724 (5,24), 3,742 (3,07), 3,755 (2,05), 3,785 (1,71), 3,806 (2,73), 3,820 (2,79), 3,840 (1,31), 4,018 (1,37), 4,042 (1,31), 4,092 (1,20), 4,110 (1,14), 4,840 (6,32), 4,853 (6,32), 4,899 (9,00), 4,907 (8,71), 5,034 (1,77), 5,054 (2,28), 5,067 (8,54), 5,082 (10,65), 5,087 (13,04), 5,098 (12,19), 5,115 (1,82), 5,132 (1,94), 5,293 (2,96), 5,399 (3,02), 5,521 (1,99), 5,946 (0,51), 7,549 (3,87), 7,559 (7,12), 7,569 (4,21), 7,575

(3,25), 7,585 (5,41), 7,596 (2,73), 8,572 (16,00), 8,582 (15,43).

Приклад 282

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



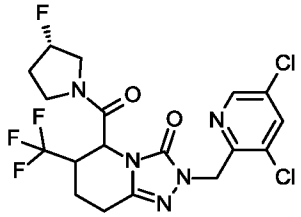
(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 122 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (60,0 мг, 158 мкмоль) та N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (18,3 мг, 146 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,4 мг (79 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,84 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,30), 0,008 (4,77), 0,146 (0,64), 1,038 (0,42), 1,055 (0,95), 1,073 (0,53), 1,944 (1,80), 1,964 (1,80), 1,978 (1,48), 2,003 (1,80), 2,026 (2,23), 2,041 (2,75), 2,055 (2,23), 2,073 (5,93), 2,110 (2,23), 2,144 (1,38), 2,244 (1,27), 2,286 (1,27), 2,323 (1,80), 2,327 (2,44), 2,366 (1,70), 2,523 (5,93), 2,575 (1,06), 2,620 (1,91), 2,665 (2,86), 2,670 (3,18), 2,674 (2,65), 2,690 (0,95), 2,710 (2,01), 2,736 (2,75), 2,779 (1,48), 3,347 (2,65), 3,358 (2,01), 3,376 (2,01), 3,405 (1,70), 3,467 (1,17), 3,502 (1,38), 3,530 (3,07), 3,567 (1,17), 3,607 (2,12), 3,652 (1,48), 3,669 (1,91), 3,689 (1,80), 3,714 (1,59), 3,733 (1,38), 3,775 (0,95), 3,803 (0,85), 3,819 (0,95), 3,845 (0,42), 4,004 (0,53), 4,038 (0,42), 4,089 (1,06), 4,122 (1,59), 4,146 (1,80), 4,170 (0,74), 4,816 (2,01), 4,831 (1,91), 4,862 (2,54), 4,871 (2,54), 4,882 (2,23), 4,891 (2,01), 4,930 (2,44), 4,944 (2,33), 4,981 (1,80), 4,987 (1,06), 5,021 (10,91), 5,026 (16,00), 5,045 (6,46), 5,067 (0,74), 5,085 (1,59), 5,279 (1,70), 5,409 (2,01), 5,509 (0,85), 5,945 (0,42), 8,254 (8,26), 8,259 (8,90), 8,558 (6,15), 8,560 (6,78), 8,563 (6,68).

Приклад 283

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 43 мг розчиняли у 5 мл суміші ацетонітрил/ізопропанол (3:2); об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 19,2 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 18,3 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,97 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

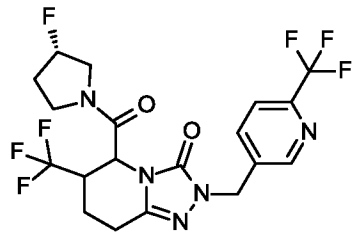
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,20), -0,008 (14,40), 0,008 (9,18), 0,146 (1,16),

1,234 (0,96), 1,909 (0,80), 1,922 (1,36), 1,944 (1,80), 1,957 (1,28), 2,026 (2,85), 2,041 (3,45), 2,055 (2,45), 2,078 (1,88), 2,112 (2,41), 2,147 (1,80), 2,254 (1,28), 2,288 (1,20), 2,327 (1,72), 2,366 (1,44), 2,524 (7,14), 2,576 (1,48), 2,602 (1,72), 2,620 (1,88), 2,670 (2,57), 2,674 (2,73), 2,710 (1,92), 2,745 (2,85), 2,758 (1,84), 2,788 (1,60), 3,404 (1,76), 3,473 (2,25), 3,501 (1,96), 3,509 (2,01), 3,656 (2,81), 3,668 (3,05), 3,690 (3,53), 3,714 (2,93), 3,733 (2,09), 3,749 (2,09), 3,776 (1,16), 3,802 (1,76), 3,820 (1,76), 3,844 (0,88), 4,005 (0,92), 4,036 (0,76), 4,099 (0,88), 4,122 (0,80), 4,816 (3,61), 4,831 (3,61), 4,861 (4,77), 4,871 (4,61), 4,981 (3,09), 5,020 (16,00), 5,027 (8,82), 5,046 (8,82), 5,067 (1,08), 5,085 (2,49), 5,277 (1,80), 5,408 (2,29), 5,529 (1,36), 8,254 (6,50), 8,259 (6,74), 8,557 (6,14), 8,562 (7,06), 8,566 (4,81).

Приклад 284

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

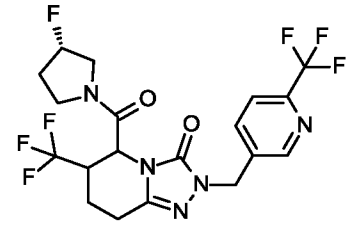


(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (54,0 мг, 132 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (64,9 мг, 171 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 390 мкмоль). Після перемішуван-ня протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (19,8 мг, 158 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,4 мг (81 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

Приклад 285

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 200 мг розчиняли у 5 мл суміші ацетонітрил/ізопропанол (1:1); об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 60 мл/хв.; температура 28 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 69,8 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 71,7 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

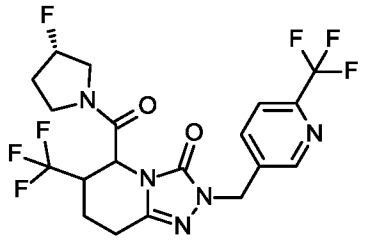
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,79 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,40), -0,008 (16,00), 0,008 (9,77), 0,146 (1,40), 2,052 (1,18), 2,327 (2,15), 2,366 (1,93), 2,669 (2,36), 2,710 (2,15), 2,781 (0,75), 3,509 (0,64), 3,666 (1,07), 4,831 (0,97), 4,847 (0,97), 4,889 (1,29), 4,899 (1,29), 5,018 (2,36), 5,035 (4,08), 5,278 (0,64), 5,405 (0,75), 7,919 (7,30), 8,643 (1,83).

Приклад 286

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 200 мг розчиняли у 5 мл суміші ацетонітрил/ізопропанол (1:1); об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 60 мл/хв.; температура 28 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 69,8 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 71,7 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 2:

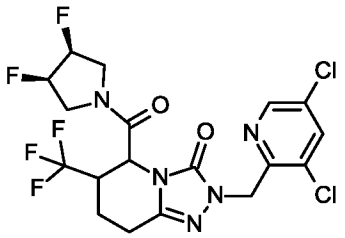
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,10 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (14,32), 0,146 (1,85), 1,967 (1,18), 2,028 (2,36), 2,044 (2,02), 2,327 (3,03), 2,366 (2,36), 2,524 (6,74), 2,587 (0,84), 2,669 (3,87), 2,710 (3,03), 2,767 (1,85), 3,376 (2,19), 3,394 (2,02), 3,422 (1,35), 3,535 (3,54), 3,561 (1,68), 3,589 (1,52), 3,607 (1,68), 3,766 (0,67), 4,099 (0,84), 4,121 (1,18), 4,145 (1,68), 4,187 (0,67), 4,930 (2,36), 4,939 (2,36), 4,963 (2,86), 4,977 (2,69), 5,024 (8,76), 5,036 (4,72), 5,280 (1,01), 5,383 (1,01), 5,413 (1,01), 5,514 (1,01), 7,918 (15,16), 7,921 (16,00), 8,644 (4,04).

Приклад 287

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 122 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (60,0 мг, 158 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (20,9 мг, 146 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 41,0 мг (67 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

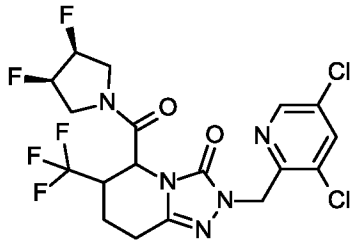
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (14,26), 0,146 (1,74), 1,937 (1,09), 2,021 (2,29), 2,073 (2,61), 2,328 (3,16), 2,366 (3,16), 2,603 (1,31), 2,625 (1,52), 2,669 (4,03), 2,710 (3,48), 2,740 (2,29), 2,756 (1,52), 3,503 (1,20), 3,650 (1,20), 3,699 (1,09), 3,716 (1,31), 3,818 (1,09), 3,847 (0,87), 4,057 (0,76), 4,398 (0,87), 4,918 (4,14), 4,932 (2,72), 4,989 (1,41), 5,027 (14,59), 5,047 (5,33), 5,087 (1,31), 5,255 (0,98), 5,356 (1,20), 5,462 (0,87), 8,255 (6,10), 8,260 (6,64), 8,557 (5,22).

Приклад 288

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-

6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діа-стереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 40 мг розчиняли у 3,5 мл етанолу (в ультразвуковій ванні); об'єм впорскування: 0,80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол + 0,2 % діетиламіну; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 55 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 19,5 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 18,4 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

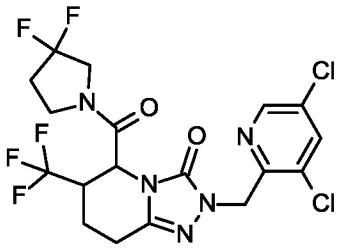
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 8,73 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4,6 мм; розчинник: етанол + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,79), 0,146 (0,79), 1,234 (0,93), 1,936 (1,08), 2,006 (2,14), 2,022 (2,59), 2,077 (1,22), 2,327 (1,45), 2,366 (1,24), 2,605 (1,53), 2,626 (1,90), 2,670 (2,67), 2,710 (1,61), 2,741 (2,78), 2,756 (1,72), 2,784 (1,48), 3,504 (1,59), 3,524 (1,43), 3,586 (1,24), 3,632 (1,19), 3,651 (1,45), 3,699 (1,27), 3,717 (1,48), 3,732 (1,40), 3,783 (0,90), 3,830 (1,24), 3,848 (0,95), 3,901 (0,85), 4,102 (0,85), 4,396 (1,00), 4,918 (5,32), 4,933 (3,09), 4,989 (1,22), 5,027 (16,00), 5,047 (5,71), 5,086 (1,22), 5,264 (1,19), 5,355 (1,48), 5,447 (1,06), 8,255 (6,88), 8,260 (7,17), 8,559 (6,72).

Приклад 289

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 122 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (60,0 мг, 158 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифтор-піролідину (20,9 мг, 146 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 43,0 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

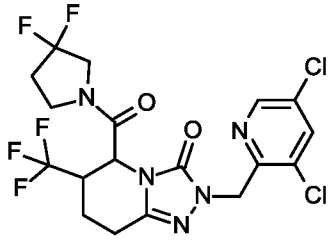
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,23), -0,008 (10,09), 0,008 (9,95), 0,146 (1,15), 1,939 (1,51), 1,957 (2,16), 1,973 (2,52), 1,991 (2,31), 2,008 (1,59), 2,073 (4,40), 2,328 (2,16), 2,366 (2,52), 2,387 (1,51), 2,416 (1,80), 2,436 (1,73), 2,457 (1,66), 2,573 (2,81), 2,591 (2,45), 2,609 (2,38), 2,638 (2,31), 2,655 (3,10), 2,670 (3,75), 2,710 (2,16), 2,745 (2,81), 2,791 (1,51), 3,406 (2,16), 3,554 (1,66), 3,571 (3,24), 3,588 (3,82), 3,607 (1,59), 3,640 (0,86), 3,675 (3,03), 3,694 (2,16), 3,707 (2,88), 3,720 (2,23), 3,740 (1,73), 3,768 (1,01), 3,801 (2,59), 3,834 (2,31), 3,869 (1,95), 3,909 (1,37), 3,938 (0,72), 4,100 (0,94), 4,119 (2,02), 4,144 (1,87), 4,161 (0,86), 4,365 (0,79), 4,392 (1,30), 4,423 (1,15),

4,453 (0,58), 4,897 (3,82), 4,910 (3,68), 4,948 (4,25), 4,961 (4,18), 4,991 (1,95), 5,031 (16,00), 5,039 (13,91), 5,080 (1,73), 5,489 (0,50), 8,256 (7,86), 8,261 (8,65), 8,557 (9,01), 8,562 (8,86).

Приклад 290

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 42 мг розчиняли у 3,5 мл етанолу (в ультразвуковій бані); об'єм впорскування: 0,80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 55°C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 17,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 17,0 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

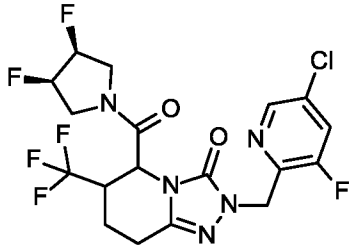
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 9,89 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OZ-H-3 250 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,99), 0,008 (16,00), 0,146 (2,21), 1,235 (1,40), 1,955 (2,06), 1,974 (2,36), 1,991 (2,36), 2,007 (1,84), 2,057 (2,21), 2,327 (3,24), 2,366 (3,61), 2,573 (2,80), 2,594 (2,29), 2,610 (2,29), 2,637 (2,29), 2,669 (4,87), 2,710 (3,17), 2,742 (2,58), 3,407 (2,14), 3,571 (3,32), 3,588 (3,69), 3,606 (1,55), 3,674 (3,10), 3,707 (2,95), 3,739 (1,84), 3,767 (1,18), 3,800 (2,51), 3,835 (2,43), 3,867 (1,92), 3,909 (1,33), 4,117 (1,92), 4,143 (1,92), 4,395 (1,25), 4,897 (3,47), 4,910 (3,61), 4,947 (4,13), 4,961 (4,13), 4,991 (2,06), 5,030 (15,48), 5,039 (13,20), 5,079 (1,47), 8,256 (8,85), 8,261 (9,00), 8,557 (9,88), 8,562 (9,51).

Приклад 291

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (62,5 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (21,8 мг, 152 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,0 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

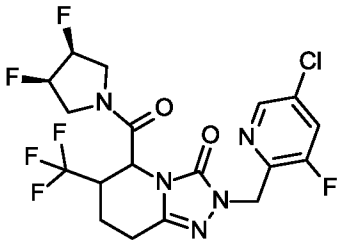
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,28), -0,008 (16,00), 0,008 (8,30), 0,146 (1,22), 1,903 (1,42), 1,925 (1,69), 1,938 (1,22), 1,961 (1,01), 1,996 (2,90), 2,012 (3,31), 2,038 (1,35), 2,073 (5,00), 2,327 (2,03), 2,366 (2,36), 2,524 (9,18), 2,573 (1,49), 2,597 (1,42), 2,619 (2,16), 2,635 (1,69),

2,665 (2,70), 2,669 (2,84), 2,674 (2,84), 2,710 (3,38), 2,733 (3,31), 2,748 (2,23), 2,776 (1,76), 3,398 (1,55), 3,466 (1,08), 3,501 (1,69), 3,547 (1,96), 3,599 (1,49), 3,626 (1,22), 3,648 (1,69), 3,662 (1,69), 3,696 (1,62), 3,713 (1,42), 3,736 (1,55), 3,758 (1,01), 3,771 (1,01), 3,789 (1,15), 3,802 (1,22), 3,824 (1,62), 3,839 (1,42), 3,854 (1,08), 3,865 (0,88), 3,880 (0,95), 3,893 (1,15), 3,908 (0,95), 4,054 (0,95), 4,091 (0,95), 4,356 (0,88), 4,372 (1,08), 4,384 (1,15), 4,396 (1,35), 4,410 (1,01), 4,421 (0,88), 4,437 (0,88), 4,902 (5,20), 4,909 (6,01), 4,925 (4,39), 4,940 (1,62), 4,979 (13,37), 4,998 (4,93), 5,002 (4,59), 5,037 (1,28), 5,086 (0,47), 5,260 (1,49), 5,269 (1,49), 5,362 (1,89), 5,392 (1,62), 5,401 (1,62), 5,451 (1,22), 5,480 (1,22), 8,098 (5,60), 8,103 (5,74), 8,122 (5,67), 8,127 (5,60), 8,476 (6,35).

Приклад 292

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 44 мг розчиняли у 2 мл суміші ацетонітрил/етанол (1:1) + 0,2 % діетиламін; об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 9,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 11,9 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1:

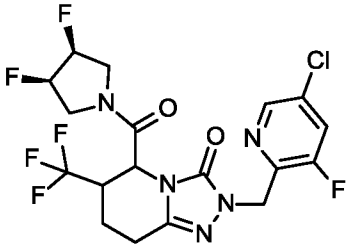
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,66 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,91), 0,008 (16,00), 0,146 (1,91), 1,109 (0,41), 1,236 (0,81), 1,904 (0,93), 1,926 (1,04), 1,961 (0,64), 1,997 (1,86), 2,013 (2,20), 2,057 (0,99), 2,327 (1,86), 2,366 (1,86), 2,596 (0,87), 2,620 (1,33), 2,635 (1,10), 2,670 (2,38), 2,710 (2,55), 2,734 (2,14), 2,749 (1,39), 2,777 (1,22), 3,269 (0,70), 3,399 (0,87), 3,468 (0,58), 3,501 (1,04), 3,556 (1,10), 3,600 (0,93), 3,628 (0,75), 3,650 (1,04), 3,663 (1,10), 3,698 (1,04), 3,713 (0,87), 3,736 (0,93), 3,770 (0,64), 3,790 (0,75), 3,826 (0,99), 3,840 (0,87), 3,854 (0,64), 3,881 (0,58), 3,895 (0,64), 3,908 (0,58), 4,054 (0,64), 4,100 (0,58), 4,356 (0,46), 4,372 (0,70), 4,398 (0,87), 4,410 (0,70), 4,438 (0,52), 4,903 (3,19), 4,909 (4,06), 4,925 (2,84), 4,941 (0,87), 4,979 (9,10), 5,002 (3,19), 5,037 (0,64), 5,260 (0,99), 5,362 (1,16), 5,401 (1,04), 5,481 (0,81), 8,098 (3,36), 8,103 (3,59), 8,122 (3,65), 8,127 (3,54), 8,477 (4,29).

Приклад 293

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 44 мг розчиняли у 2 мл суміші ацетонітрил/етанол (1:1) + 0,2 % діетиламін; об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-

гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 9,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 11,9 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

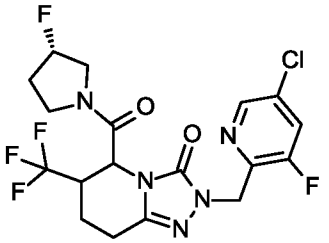
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,92 хв., е.н. = 97 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,80), -0,008 (16,00), 0,008 (14,88), 0,146 (1,80), 1,074 (1,91), 1,091 (3,99), 1,110 (2,08), 1,233 (0,90), 1,904 (1,12), 1,925 (1,46), 1,961 (0,90), 1,997 (2,30), 2,013 (2,75), 2,057 (1,12), 2,327 (1,91), 2,366 (2,36), 2,599 (1,35), 2,619 (1,80), 2,637 (1,40), 2,669 (2,81), 2,710 (3,31), 2,734 (3,14), 2,750 (2,41), 2,776 (2,25), 3,466 (0,95), 3,510 (1,35), 3,556 (1,52), 3,599 (1,35), 3,624 (1,12), 3,649 (1,35), 3,662 (1,40), 3,697 (1,35), 3,713 (1,18), 3,736 (1,35), 3,759 (0,90), 3,770 (0,90), 3,790 (0,90), 3,802 (0,95), 3,825 (1,40), 3,840 (1,18), 3,894 (0,95), 3,908 (0,84), 4,054 (0,79), 4,092 (0,79), 4,356 (0,84), 4,396 (1,07), 4,903 (4,15), 4,912 (5,16), 4,925 (3,59), 4,945 (1,07), 4,979 (11,51), 4,998 (4,10), 5,038 (0,95), 5,270 (1,35), 5,363 (1,52), 5,402 (1,40), 5,481 (1,07), 8,098 (4,94), 8,103 (5,16), 8,122 (5,00), 8,127 (5,33), 8,478 (7,02).

Приклад 294

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



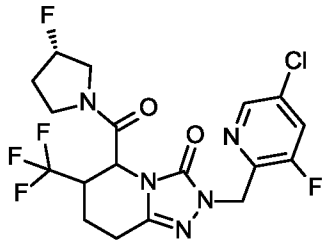
(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (62,5 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (19,1 мг, 152 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,0 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,51), -0,008 (4,55), 0,008 (4,09), 0,146 (0,51), 1,250 (1,15), 1,257 (0,72), 1,266 (1,29), 1,271 (1,23), 1,288 (1,07), 1,899 (0,63), 1,913 (1,04), 1,933 (1,73), 1,954 (1,76), 1,968 (1,44), 1,994 (1,69), 2,010 (2,01), 2,018 (2,34), 2,033 (2,50), 2,047 (2,01), 2,068 (1,69), 2,082 (1,73), 2,107 (1,96), 2,148 (1,23), 2,228 (0,88), 2,242 (1,23), 2,288 (1,15), 2,327 (1,18), 2,366 (0,76), 2,524 (2,43), 2,570 (0,90), 2,592 (1,07), 2,614 (1,67), 2,670 (1,94), 2,690 (5,80), 2,710 (1,96), 2,728 (2,56), 2,741 (1,94), 2,770 (1,29), 2,783 (1,02), 3,269 (0,62), 3,298 (1,46), 3,315 (1,66), 3,333 (1,37), 3,343 (1,18), 3,362 (1,53), 3,378 (1,67), 3,391 (1,22), 3,409 (1,37), 3,471 (1,22), 3,498 (1,43), 3,528 (2,82), 3,550 (1,25), 3,565 (1,97), 3,619 (16,00), 3,663 (12,83), 3,793 (1,11), 3,802 (1,18), 3,819 (1,13), 3,845 (0,62), 4,006 (0,48), 4,038 (0,42), 4,090 (0,88), 4,123 (1,48), 4,146 (1,83), 4,170 (0,81), 4,809 (1,87), 4,825 (1,80), 4,854 (2,38), 4,864 (2,40), 4,874 (1,99), 4,884 (1,90), 4,922 (2,36), 4,937 (3,28), 4,976 (11,24), 4,997 (4,44), 5,018 (0,83), 5,034 (1,25), 5,278 (1,60), 5,379 (0,90), 5,411 (1,94), 5,511 (0,78), 5,533 (0,74), 8,097 (5,67), 8,102 (6,01), 8,121 (5,76), 8,126 (6,04), 8,478 (7,30).

Приклад 295

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он діастерео-мерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 38 мг розчиняли у 2 мл суміші ацетонітрил/етанол (1:1); об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® ID 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 35:65 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 11,3 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 13,0 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

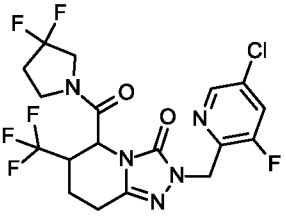
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,57 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,91), -0,008 (16,00), 0,008 (14,39), 0,146 (1,76), 0,866 (0,88), 0,886 (1,17), 0,904 (0,73), 1,233 (1,61), 1,912 (1,76), 1,933 (2,20), 1,947 (1,91), 2,003 (1,76), 2,018 (4,40), 2,033 (5,14), 2,108 (3,08), 2,242 (1,91), 2,290 (1,61), 2,327 (4,11), 2,366 (3,96), 2,523 (9,39), 2,569 (3,23), 2,595 (2,94), 2,614 (3,23), 2,670 (6,75), 2,710 (5,72), 2,738 (3,96), 2,782 (2,35), 3,366 (2,50), 3,411 (2,35), 3,471 (3,08), 3,497 (2,50), 3,662 (5,87), 3,684 (3,52), 3,717 (3,96), 3,740 (4,55), 3,802 (2,50), 3,819 (2,79), 3,846 (1,32), 3,998 (1,76), 4,039 (1,32), 4,056 (0,73), 4,091 (1,47), 4,124 (1,17), 4,155 (0,88), 4,809 (5,58), 4,824 (5,58), 4,854 (7,05), 4,864 (7,05), 4,932 (2,79), 4,971 (14,39), 4,975 (14,39), 4,996 (7,49), 5,000 (7,49), 5,015 (1,32), 5,039 (2,50), 5,277 (2,79), 5,410 (3,67), 5,532 (1,91), 8,097 (7,93), 8,102 (8,37), 8,121 (8,22), 8,126 (8,51), 8,478 (8,51).

Приклад 296

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мер 1, рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (1,6 мл), а потім додавали HBTU (62,5 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифтор-піролідину (21,8 мг, 152 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

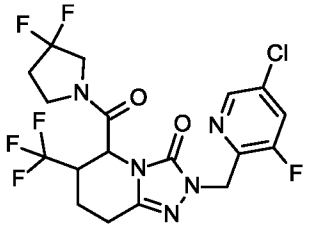
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,59), -0,008 (4,82), 0,008 (4,82), 0,146 (0,57), 1,253 (13,91), 1,269 (16,00), 1,279 (10,17), 1,294 (8,34), 1,928 (0,59), 1,947 (0,89), 1,963 (0,97), 1,981 (0,93), 1,997 (0,65), 2,049 (0,91), 2,073 (2,59), 2,328 (0,75), 2,367 (0,93), 2,389 (0,67), 2,409 (0,63), 2,419 (0,79), 2,439 (0,73), 2,460 (0,69), 2,523 (2,71), 2,576 (1,07), 2,591 (1,01), 2,608 (0,89), 2,632 (0,93), 2,649 (1,24), 2,665 (1,24), 2,670 (1,22), 2,711 (1,01), 2,736 (1,15), 2,781 (0,61), 3,114 (1,28), 3,131 (1,44), 3,143 (1,30), 3,160 (0,43), 3,539 (0,41), 3,552 (0,67), 3,570 (1,66), 3,591 (1,92), 3,603 (1,62), 3,613 (1,76), 3,630 (1,07), 3,672 (1,24), 3,688 (0,97), 3,707 (1,52), 3,733 (0,55), 3,771

(0,47), 3,805 (1,15), 3,838 (1,03), 3,863 (0,67), 3,880 (0,55), 3,904 (0,59), 4,100 (0,43), 4,118 (0,83), 4,144 (0,81), 4,390 (0,49), 4,422 (0,45), 4,888 (1,58), 4,902 (1,56), 4,940 (2,21), 4,953 (1,96), 4,984 (4,23), 4,992 (4,19), 5,031 (0,67), 7,050 (1,40), 7,177 (1,40), 7,304 (1,38), 8,099 (2,31), 8,104 (2,47), 8,123 (2,35), 8,128 (2,53), 8,477 (2,98), 8,481 (2,84).

Приклад 297

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастерео-мер 1, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 48 мг розчиняли у 2 мл суміші ацетонітрил/метанол (1:1); об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 13,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 16,2 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

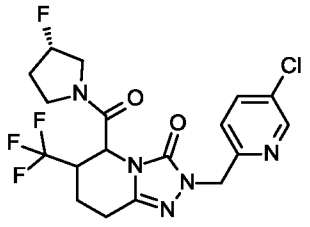
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,67 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (3,80), 0,146 (2,40), 0,866 (1,00), 0,885 (1,40), 0,904 (0,80), 1,235 (1,00), 1,313 (0,80), 1,946 (1,80), 1,961 (1,80), 1,980 (1,80), 1,998 (1,60), 2,064 (2,20), 2,327 (12,60), 2,365 (16,00), 2,590 (3,00), 2,605 (2,80), 2,626 (2,60), 2,669 (6,80), 2,709 (7,60), 2,736 (2,00), 2,781 (1,20), 3,397 (2,60), 3,569 (2,20), 3,591 (2,00), 3,611 (1,40), 3,640 (1,00), 3,672 (2,00), 3,706 (2,60), 3,773 (1,00), 3,804 (1,80), 3,836 (1,80), 3,861 (1,40), 3,903 (1,20), 3,998 (1,20), 4,117 (1,40), 4,143 (1,40), 4,391 (1,20), 4,415 (1,00), 4,888 (2,60), 4,902 (2,60), 4,941 (3,80), 4,953 (2,60), 4,985 (6,80), 5,031 (1,00), 8,103 (3,00), 8,127 (3,20), 8,482 (3,40).

Приклад 298

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (47,0 мг, 125 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (61,5 мг, 162 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (65 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фтор-піролідину (18,8 мг, 150 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 31,0 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

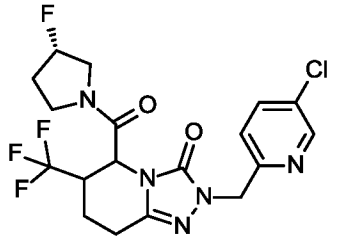
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,01), -0,008 (8,66), 0,008 (8,56), 0,146 (1,01), 1,385 (1,47), 1,946 (1,67), 1,968 (2,28), 2,007 (1,67), 2,045 (3,59), 2,060 (3,29), 2,073 (3,14), 2,110 (2,53), 2,144 (1,72), 2,245 (1,52), 2,290 (1,42), 2,328 (2,58), 2,366 (1,87), 2,611 (1,06), 2,669 (3,29),

2,710 (2,73), 2,762 (2,84), 2,805 (1,42), 3,369 (2,28), 3,468 (1,16), 3,509 (1,57), 3,535 (3,34), 3,562 (1,22), 3,615 (1,82), 3,648 (1,57), 3,670 (2,58), 3,740 (1,87), 3,769 (1,42), 3,805 (0,96), 3,824 (1,06), 4,099 (0,96), 4,126 (1,52), 4,150 (1,97), 4,175 (0,86), 4,831 (2,08), 4,847 (2,13), 4,883 (2,94), 4,893 (3,85), 4,915 (6,73), 4,923 (16,00), 4,934 (14,53), 4,954 (3,80), 4,969 (3,24), 4,994 (0,61), 5,142 (0,61), 5,279 (1,82), 5,411 (2,18), 5,513 (0,96), 5,947 (0,51), 7,206 (4,66), 7,218 (3,29), 7,227 (7,80), 7,239 (3,34), 7,249 (3,09), 7,920 (5,57), 7,926 (6,38), 7,941 (5,42), 7,947 (6,08), 8,574 (9,52), 8,580 (8,46).

Приклад 299

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 30 мг розчиняли у 3 мл суміші метанол/метил-трет-бутиловий етер (2:1); об'єм впорскування: 1,00 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: метанол/метил-трет-бутиловий етер 10:90; швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 270 нм]. Після розділення відокремили 11,1 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 11,3 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

ізомер 2:

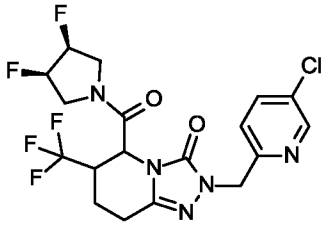
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 6,44 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 мм; розчинник: метанол/метил-трет-бутиловий етер 10:90; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,82), -0,008 (16,00), 0,008 (15,36), 0,146 (1,87), 1,186 (8,95), 1,427 (2,97), 1,946 (1,36), 1,968 (1,36), 1,981 (1,15), 2,030 (1,40), 2,046 (3,27), 2,060 (3,18), 2,077 (1,91), 2,110 (1,82), 2,126 (1,53), 2,146 (1,49), 2,257 (1,10), 2,292 (1,02), 2,327 (1,49), 2,366 (1,19), 2,524 (2,97), 2,592 (0,64), 2,610 (0,98), 2,633 (1,06), 2,655 (1,87), 2,670 (1,91), 2,689 (0,89), 2,710 (1,78), 2,760 (1,82), 2,775 (2,08), 2,803 (1,02), 2,819 (1,23), 3,370 (1,02), 3,406 (0,98), 3,416 (1,02), 3,469 (1,40), 3,504 (1,70), 3,648 (1,78), 3,670 (3,44), 3,705 (1,70), 3,726 (1,53), 3,744 (2,04), 3,767 (1,32), 3,805 (1,36), 3,824 (1,36), 3,849 (0,59), 4,013 (0,72), 4,036 (0,59), 4,107 (0,68), 4,131 (0,64), 4,831 (3,10), 4,846 (3,06), 4,883 (4,20), 4,892 (4,37), 4,915 (6,49), 4,921 (6,88), 4,932 (11,50), 4,946 (2,38), 4,962 (0,51), 4,974 (0,42), 5,278 (1,53), 5,409 (1,99), 5,532 (1,06), 7,207 (4,20), 7,228 (7,60), 7,249 (3,44), 7,922 (4,12), 7,928 (4,07), 7,943 (3,95), 7,949 (3,90), 8,573 (5,26), 8,579 (5,22).

Приклад 300

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мер 1; рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (47,0 мг, 125 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (61,5 мг, 162 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (65 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (21,5 мг, 150 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі.

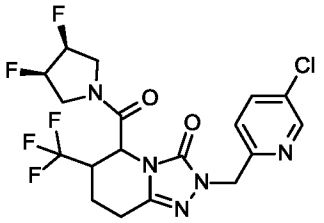
Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,0 мг (59 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,67), -0,008 (6,04), 0,008 (5,59), 0,146 (0,67), 1,924 (0,61), 1,938 (1,03), 1,960 (1,34), 1,973 (0,97), 2,006 (1,18), 2,021 (2,58), 2,038 (2,61), 2,053 (1,58), 2,067 (0,94), 2,327 (1,21), 2,366 (1,34), 2,523 (3,25), 2,593 (0,61), 2,613 (0,91), 2,635 (0,91), 2,655 (1,67), 2,669 (2,16), 2,696 (0,94), 2,709 (2,58), 2,725 (0,79), 2,767 (2,37), 2,782 (1,58), 2,811 (1,28), 2,825 (0,70), 3,399 (0,97), 3,411 (1,00), 3,423 (1,00), 3,436 (0,97), 3,473 (0,88), 3,508 (1,28), 3,553 (1,43), 3,563 (1,40), 3,592 (1,15), 3,604 (1,15), 3,633 (0,88), 3,653 (1,24), 3,667 (1,18), 3,686 (0,76), 3,702 (1,21), 3,718 (1,03), 3,727 (1,03), 3,738 (1,31), 3,761 (0,85), 3,774 (0,91), 3,792 (0,85), 3,805 (0,82), 3,828 (1,06), 3,844 (0,85), 3,859 (0,76), 3,871 (0,61), 3,885 (0,64), 3,900 (0,76), 3,914 (0,76), 4,060 (0,67), 4,098 (0,67), 4,365 (0,70), 4,380 (0,76), 4,392 (0,76), 4,403 (0,85), 4,418 (0,76), 4,430 (0,70), 4,446 (0,64), 4,903 (1,03), 4,923 (11,69), 4,935 (16,00), 4,944 (4,98), 4,950 (4,43), 4,978 (0,67), 5,120 (0,49), 5,134 (0,43), 5,244 (0,97), 5,256 (1,09), 5,265 (1,28), 5,273 (1,00), 5,311 (0,76), 5,322 (0,91), 5,358 (1,34), 5,389 (1,09), 5,397 (1,09), 5,462 (0,91), 5,478 (0,91), 7,210 (3,28), 7,225 (3,89), 7,231 (3,83), 7,245 (4,01), 7,923 (3,73), 7,930 (3,58), 7,945 (3,64), 7,948 (3,46), 8,573 (4,61), 8,579 (4,37).

Приклад 301

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 34 мг розчиняли у 3 мл суміші метанол/метил-трет-бутиловий етер (3:1); об'єм впорскування: 1,00 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: метанол/метил-трет-бутиловий етер 10:90; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування: 270 нм]. Після розділення відокремили 15,3 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 14,3mg енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

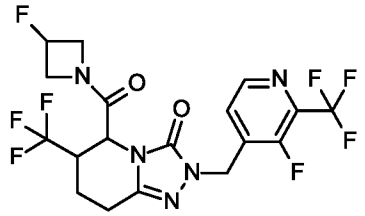
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 5,58 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB 50 x 4,6 мм; розчинник: метанол/метил-трет-бутиловий етер 10:90; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,57), -0,008 (13,32), 0,008 (12,83), 0,146 (1,53), 1,186 (13,39), 1,427 (0,94), 1,925 (0,52), 1,938 (0,87), 1,960 (1,15), 1,973 (0,80), 2,007 (1,08), 2,022 (2,54), 2,038 (2,57), 2,053 (1,57), 2,078 (0,97), 2,327 (1,11), 2,366 (0,90), 2,593 (0,56), 2,612 (0,90), 2,636 (0,90), 2,655 (1,60), 2,670 (2,02), 2,695 (0,90), 2,710 (2,26), 2,769 (2,19), 2,783 (1,43), 2,812 (1,18), 3,423 (0,97), 3,437 (0,90), 3,472 (0,80), 3,508 (1,18), 3,555 (1,25), 3,593 (1,04), 3,632 (0,87), 3,653 (1,18), 3,668 (1,18), 3,687 (0,70), 3,702 (1,11), 3,718 (0,94), 3,727 (0,80), 3,739 (1,22), 3,761 (0,63), 3,774 (0,70), 3,793 (0,80), 3,805 (0,80), 3,828 (1,01), 3,846 (0,80), 3,860 (0,73), 3,885 (0,63), 3,900 (0,80), 3,914 (0,63), 4,061 (0,63), 4,098 (0,66), 4,367 (0,56), 4,380 (0,70), 4,392 (0,70), 4,408 (0,87), 4,418 (0,73), 4,430 (0,70), 4,446 (0,56), 4,923 (11,65), 4,935 (16,00), 4,946 (6,99), 5,244 (0,90), 5,256 (0,97), 5,266 (1,08), 5,322 (0,77), 5,358 (1,25), 5,389 (0,97), 5,440 (0,66), 5,463 (0,87), 5,479 (0,83), 7,211 (3,41), 7,225 (3,58), 7,231 (3,90), 7,246 (3,62), 7,924 (3,44), 7,927 (3,41), 7,930 (3,34), 7,945 (3,27), 7,949 (3,23), 7,951 (3,20), 8,573 (5,39), 8,579 (5,25).

Приклад 302

(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1, рацемат)



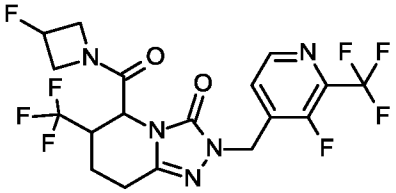
(5RS,6RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-6-(трифторме-тил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастерео-мерна суміш; 4 ізомери) (96,0 мг, 224 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (111 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (30,0 мг, 269 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,0 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (14,87), 0,146 (2,03), 1,995 (1,95), 2,073 (2,18), 2,327 (3,15), 2,366 (3,00), 2,523 (7,21), 2,670 (3,68), 2,710 (3,31), 2,767 (2,18), 2,783 (1,20), 2,812 (1,05), 3,379 (1,13), 3,973 (1,13), 4,000 (1,20), 4,032 (1,05), 4,229 (1,13), 4,252 (1,43), 4,560 (0,90), 4,654 (2,85), 4,666 (4,36), 4,677 (2,63), 4,867 (0,68), 5,086 (6,91), 5,100 (5,93), 5,371 (0,83), 5,560 (0,90), 7,566 (2,70), 7,579 (5,18), 7,592 (2,70), 8,571 (5,18), 8,583 (5,11).

Приклад 303

(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 23 мг розчиняли у суміші ізопропанол/дихлорметан/н-гептан (3:1:2); об'єм впорскування: 0,50 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 60:40; швидкість потоку: 60 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 10,5 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 11,8 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1:

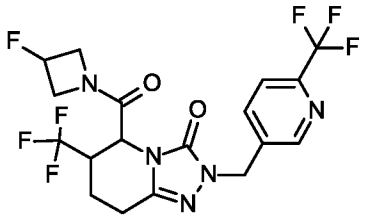
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,70 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізопропанол 60:40; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,52), -0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,994 (2,48), 2,047 (2,08), 2,327 (2,96), 2,366 (3,04), 2,670 (4,24), 2,710 (3,76), 2,767 (2,96), 2,811 (1,68), 3,968 (1,44), 3,999 (1,52), 4,030 (1,44), 4,229 (1,60), 4,252 (2,08), 4,567 (1,12), 4,625 (1,04), 4,654 (4,16), 4,666 (5,92), 4,679 (3,44), 4,815 (0,80), 5,087 (9,44), 5,100 (8,16), 5,369 (1,12), 5,560 (0,96), 7,566 (3,52), 7,579 (6,40), 7,592 (3,84), 8,571 (6,48), 8,583 (6,40).

Приклад 304

(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторме-тил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1, рацемат)



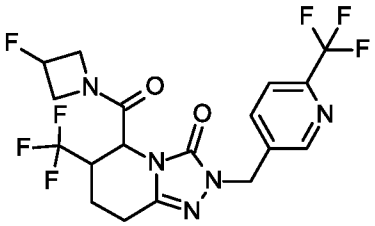
(5RS,6RS)-3-оксо-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (54,0 мг, 132 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (64,9 мг, 171 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 390 мкмоль). Після перемішуван-ня протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (17,6 мг, 158 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 47,9 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (12,72), 0,146 (1,77), 0,886 (0,42), 1,969 (1,43), 1,983 (1,77), 2,040 (1,52), 2,073 (1,43), 2,327 (2,78), 2,366 (3,54), 2,523 (7,75), 2,669 (4,04), 2,710 (3,12), 2,756 (1,85), 2,771 (1,18), 2,797 (0,93), 3,965 (0,93), 3,999 (0,93), 4,028 (0,84), 4,065 (0,67), 4,224 (1,01), 4,246 (1,09), 4,272 (1,18), 4,304 (1,09), 4,569 (0,67), 4,642 (2,53), 4,656 (3,87), 4,666 (2,61), 4,821 (0,51), 5,030 (7,33), 5,044 (7,49), 5,418 (0,67), 5,560 (0,67), 7,921 (12,46), 8,652 (4,63).

Приклад 305

(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діасте-реомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 46 мг розчиняли у суміші ацетонітрил/етанол (3:1); об'єм впорскування: 0,30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °С; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 16,9 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 21,7 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

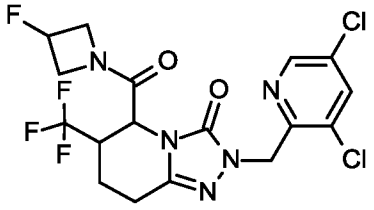
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,09 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,84), 0,008 (5,48), 0,146 (0,75), 1,100 (0,66), 1,235 (1,33), 1,950 (1,51), 1,968 (1,99), 1,984 (2,44), 2,001 (1,63), 2,040 (1,99), 2,327 (1,45), 2,366 (1,36), 2,524 (6,48), 2,670 (3,22), 2,710 (1,51), 2,738 (1,60), 2,754 (2,71), 2,771 (1,66), 2,797 (1,33), 2,813 (0,69), 3,936 (0,75), 3,967 (1,27), 3,998 (1,36), 4,030 (1,18), 4,061 (0,84), 4,224 (1,39), 4,244 (1,54), 4,274 (1,66), 4,304 (1,51), 4,471 (0,75), 4,485 (0,78), 4,526 (0,72), 4,540 (0,69), 4,567 (0,96), 4,595 (0,72), 4,643 (3,59), 4,655 (5,06), 4,666 (3,28), 4,821 (0,72), 4,849 (0,72), 4,873 (0,66), 5,030 (9,94), 5,045 (9,76), 5,372 (0,90), 5,418 (0,87), 5,515 (0,90), 5,561 (0,87), 7,922 (16,00), 8,653 (6,24).

Приклад 306

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1; рацемат)

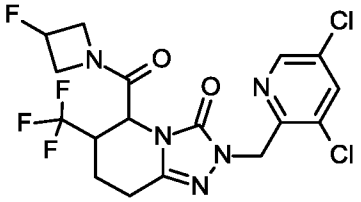


(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 122 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (60,0 мг, 158 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (64 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (16,3 мг, 146 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,3 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Приклад 307

(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,6RS)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 40 мг розчиняли у суміші ацетонітрил/етанол (3:1); об'єм впорскування: 0,40 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250 x 30 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 17,6 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 18,1 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1:

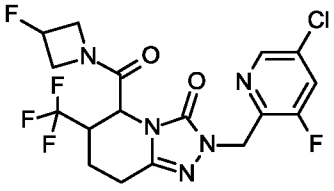
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,65 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,90), -0,008 (16,00), 0,008 (14,18), 0,146 (1,90), 1,235 (0,78), 1,964 (1,56), 2,064 (1,56), 2,327 (3,46), 2,366 (3,29), 2,523 (7,87), 2,669 (3,37), 2,710 (4,06), 2,728 (2,25), 2,745 (1,21), 2,772 (1,21), 3,958 (1,12), 3,984 (1,04), 4,018 (1,04), 4,243 (1,73), 4,543 (0,86), 4,609 (3,03), 4,623 (3,55), 4,631 (2,77), 4,800 (0,69), 5,037 (9,51), 5,046 (7,26), 5,411 (0,78), 5,548 (0,69), 8,258 (5,97), 8,263 (6,31), 8,556 (4,06).

Приклад 308

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (62,5 мг, 165 мкмоль) і

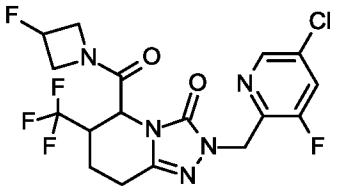
N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (17,0 мг, 152 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,0 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,64), -0,008 (15,18), 0,008 (15,69), 0,146 (1,85), 1,921 (2,87), 1,942 (3,28), 1,956 (4,00), 2,053 (3,28), 2,327 (3,08), 2,366 (2,56), 2,589 (2,36), 2,635 (3,79), 2,650 (4,00), 2,669 (4,31), 2,710 (4,51), 2,720 (5,54), 2,735 (3,49), 2,764 (2,56), 3,925 (1,54), 3,957 (2,46), 3,987 (2,46), 4,017 (2,26), 4,048 (1,44), 4,215 (2,36), 4,240 (2,87), 4,268 (2,77), 4,297 (2,87), 4,465 (1,44), 4,555 (1,74), 4,601 (6,67), 4,610 (8,62), 4,616 (8,82), 4,766 (1,13), 4,779 (1,33), 4,804 (1,44), 4,841 (1,33), 4,856 (1,44), 4,990 (16,00), 5,000 (14,46), 5,415 (1,85), 5,549 (1,74), 8,104 (8,31), 8,129 (8,41), 8,476 (11,59).

Приклад 309

(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 36 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,80 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: етанол + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 55°C; УФ-детектування: 235 нм]. Після розділення відокремили 13,7 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 11,7 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

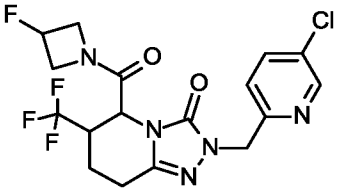
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 7,56 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OZ-H 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30 + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,44), -0,008 (13,25), 0,146 (1,40), 1,236 (0,90), 1,922 (2,61), 1,941 (3,15), 1,956 (3,65), 1,972 (2,25), 2,052 (3,34), 2,327 (2,03), 2,366 (1,94), 2,590 (2,03), 2,634 (3,61), 2,650 (3,70), 2,669 (3,02), 2,703 (2,93), 2,710 (3,65), 2,719 (5,18), 2,735 (3,11), 2,763 (2,52), 2,778 (1,31), 3,870 (0,41), 3,927 (1,22), 3,959 (2,34), 3,986 (2,52), 4,018 (2,16), 4,055 (1,44), 4,172 (1,08), 4,184 (1,26), 4,214 (2,12), 4,238 (2,66), 4,266 (2,75), 4,295 (2,66), 4,314 (1,26), 4,343 (0,90), 4,467 (1,31), 4,481 (1,35), 4,518 (1,26), 4,533 (1,31), 4,552 (1,62), 4,583 (1,08), 4,601 (6,40), 4,610 (8,34), 4,616 (8,88), 4,622 (7,44), 4,790 (0,99), 4,805 (1,17), 4,832 (1,17), 4,856 (1,17), 4,884 (0,95), 4,990 (16,00), 5,000 (14,38), 5,371 (1,53), 5,414 (1,58), 5,513 (1,53), 5,556 (1,49), 8,104 (6,81), 8,128 (6,99), 8,476 (8,16).

Приклад 310

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-6-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (47,0 мг, 125 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (61,5 мг, 162 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (65 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (16,7 мг, 150 мкмоль) і

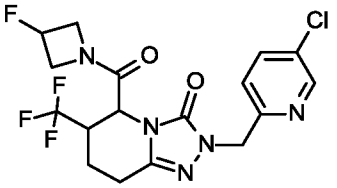
перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,0 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,09), -0,008 (15,63), 0,008 (16,00), 0,146 (2,02), 1,953 (1,79), 1,973 (2,09), 1,986 (2,54), 2,073 (3,44), 2,327 (2,32), 2,366 (2,09), 2,670 (4,34), 2,710 (2,32), 2,734 (1,87), 2,751 (3,29), 2,768 (2,17), 2,794 (1,72), 2,811 (0,97), 3,935 (0,90), 3,965 (1,57), 3,994 (1,64), 4,023 (1,50), 4,060 (0,82), 4,192 (0,97), 4,224 (1,64), 4,247 (2,09), 4,282 (1,64), 4,304 (1,57), 4,487 (0,90), 4,526 (0,90), 4,542 (0,90), 4,567 (1,20), 4,633 (4,26), 4,642 (4,93), 4,647 (5,23), 4,655 (4,56), 4,780 (1,35), 4,794 (1,72), 4,879 (1,20), 4,931 (13,23), 4,943 (13,08), 4,989 (0,97), 5,412 (1,20), 5,553 (1,12), 7,226 (9,05), 7,248 (9,87), 7,928 (4,64), 7,944 (4,26), 8,575 (7,03), 8,581 (3,96).

Приклад 311

(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,6RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; ра-цемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 30 мг розчиняли у 3 мл етанол/ацетонітрил (1:2); об'єм впорскування: 0,25 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (50:50); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 12,30 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 12,1 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

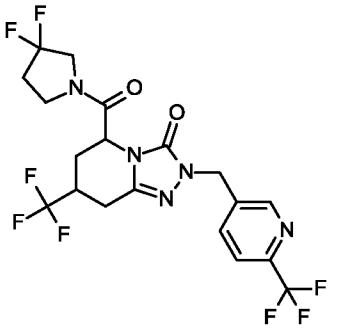
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,51 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 140,00 хв.; МС (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,76), -0,008 (7,47), 0,008 (6,94), 0,146 (0,88), 1,234 (0,53), 1,953 (1,94), 1,971 (2,29), 1,986 (2,82), 2,073 (2,94), 2,327 (2,00), 2,366 (1,53), 2,670 (4,88), 2,710 (1,94), 2,735 (2,18), 2,751 (3,94), 2,767 (2,41), 2,794 (1,94), 3,932 (0,94), 3,964 (1,88), 3,995 (2,06), 4,023 (1,82), 4,058 (1,18), 4,192 (1,00), 4,223 (2,00), 4,247 (2,47), 4,278 (1,82), 4,303 (1,88), 4,475 (1,00), 4,489 (1,06), 4,528 (1,00), 4,563 (1,24), 4,633 (5,24), 4,647 (6,41), 4,655 (5,59), 4,880 (0,94), 4,931 (15,94), 4,943 (16,00), 5,414 (1,18), 5,555 (1,24), 7,227 (10,59), 7,248 (11,29), 7,927 (5,18), 7,947 (4,94), 8,575 (9,65).

Приклад 312

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, чистота 90 %, 219 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (108 мг,

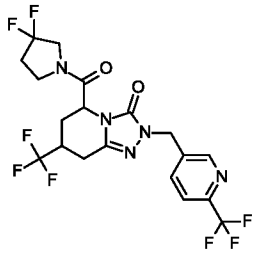
285 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 660 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (37,7 мг, 263 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода) і відокремлювали діастереомер 1. Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 78,2 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,71), -0,008 (5,74), 0,146 (0,71), 2,138 (0,40), 2,156 (0,79), 2,173 (0,82), 2,198 (0,97), 2,229 (0,73), 2,245 (0,68), 2,270 (1,30), 2,290 (1,46), 2,327 (1,37), 2,366 (0,71), 2,376 (0,51), 2,397 (0,97), 2,427 (1,24), 2,444 (1,13), 2,462 (0,79), 2,565 (1,92), 2,583 (1,48), 2,602 (1,02), 2,670 (0,88), 2,688 (1,06), 2,696 (1,02), 2,717 (1,41), 2,726 (2,30), 2,735 (1,48), 2,757 (1,63), 2,764 (1,68), 2,895 (1,15), 2,927 (1,08), 2,979 (2,12), 3,019 (1,61), 3,541 (0,44), 3,552 (1,04), 3,571 (2,21), 3,586 (2,16), 3,603 (1,28), 3,714 (0,99), 3,756 (1,28), 3,786 (1,52), 3,821 (1,17), 3,901 (1,04), 3,919 (2,36), 3,936 (2,58), 3,955 (1,06), 4,135 (0,88), 4,163 (0,73), 4,178 (1,28), 4,205 (1,35), 4,238 (0,90), 4,968 (1,70), 4,982 (1,63), 5,019 (1,74), 5,048 (16,00), 7,920 (15,23), 7,943 (0,93), 8,642 (5,16), 8,678 (0,77).

Приклад 313

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 77 мг розчиняли у 2 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,50 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (50:50); швидкість потоку: 20 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 24,0 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 28,8 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

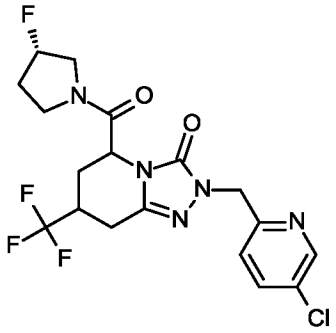
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,33 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,83), -0,008 (6,23), 0,008 (6,13), 0,146 (0,65), 2,156 (0,86), 2,197 (0,99), 2,228 (0,77), 2,244 (0,74), 2,268 (1,33), 2,287 (1,39), 2,327 (2,87), 2,366 (1,20), 2,396 (0,92), 2,425 (1,26), 2,444 (1,26), 2,522 (6,17), 2,565 (1,97), 2,582 (1,29), 2,669 (2,50), 2,674 (1,94), 2,687 (1,05), 2,710 (1,45), 2,716 (1,42), 2,725 (2,16), 2,734 (1,33), 2,756 (1,66), 2,764 (1,45), 2,902 (1,02), 2,979 (2,00), 3,018 (1,48), 3,551 (1,02), 3,570 (2,03), 3,584 (1,54), 3,602 (1,02), 3,714 (0,92), 3,754 (1,11), 3,785 (1,33), 3,820 (1,02), 3,901 (0,96), 3,918 (2,19), 3,936 (2,40), 3,954 (0,92), 4,135 (0,77), 4,163 (0,71), 4,179 (1,17), 4,205 (1,29), 4,237 (0,77), 4,968 (1,54), 4,982 (1,57), 5,047 (16,00), 7,917 (14,49), 7,920 (15,35), 8,642 (5,15).

Приклад 314

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



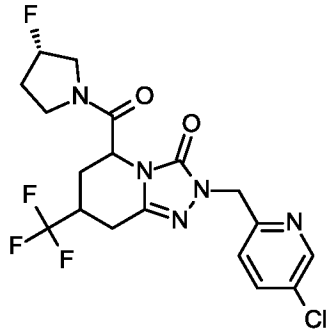
(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (206 мг, 546 мкмоль) закладали у ТГФ (8,0 мл), а потім додавали HBTU (269 мг, 710 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (290 мкл, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (82,3 мг, 656 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 221 мг (90 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,37), -0,009 (12,42), 0,007 (13,00), 0,146 (1,37), 1,055 (0,81), 2,072 (16,00), 2,175 (2,57), 2,240 (4,40), 2,291 (2,67), 2,327 (1,82), 2,689 (2,15), 2,709 (2,80), 2,719 (3,42), 2,730 (1,99), 2,748 (2,05), 2,976 (4,40), 3,009 (2,90), 3,353 (1,86), 3,371 (1,79), 3,400 (1,30), 3,442 (0,91), 3,512 (0,81), 3,572 (1,73), 3,618 (1,96), 3,638 (2,84), 3,673 (2,93), 3,691 (1,89), 3,802 (0,98), 3,854 (1,66), 3,897 (1,21), 3,995 (1,99), 4,021 (1,34), 4,890 (1,37), 4,932 (7,20), 4,940 (10,49), 4,947 (10,33), 4,951 (10,20), 4,974 (1,76), 4,991 (2,90), 5,025 (1,43), 5,038 (1,40), 5,081 (1,50), 5,267 (1,60), 5,358 (0,91), 5,401 (1,96), 5,488 (0,88), 7,221 (5,70), 7,242 (6,19), 7,286 (0,85), 7,919 (6,19), 7,925 (6,62), 7,940 (6,00), 7,946 (6,45), 8,574 (6,65), 8,580 (6,71).

Приклад 315

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 218 мг розчиняли у 5 мл суміші етанол/н-гептан (3:2); об'єм впорскування: 0,23 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (50:50); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 100 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 90 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,14 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

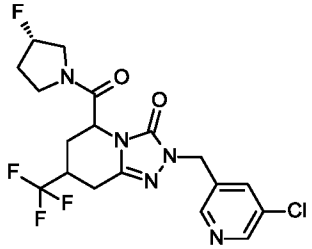
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,94), -0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,94), 1,234 (0,71), 2,002 (0,62), 2,140 (1,85), 2,175 (3,31), 2,211 (2,03), 2,245 (2,95), 2,295 (3,92), 2,327 (3,31), 2,366 (1,41), 2,670 (2,64), 2,709 (2,95), 2,718 (2,95), 2,732 (1,98), 2,748 (1,85), 2,764 (1,45), 2,977 (5,55), 3,011 (3,57), 3,022 (2,25), 3,343 (1,50), 3,355 (1,72), 3,372 (1,59), 3,382 (1,32),

3,399 (1,50), 3,434 (1,32), 3,442 (1,28), 3,495 (0,97), 3,532 (1,28), 3,622 (1,28), 3,647 (2,82), 3,673 (3,83), 3,699 (2,95), 3,718 (1,10), 3,732 (1,19), 3,772 (0,71), 3,812 (1,01), 3,833 (1,45), 3,854 (2,56), 3,876 (1,63), 3,899 (1,15), 3,930 (1,23), 3,964 (0,84), 3,986 (1,32), 4,020 (0,84), 4,891 (2,42), 4,932 (12,52), 4,948 (8,42), 4,952 (9,92), 4,975 (3,31), 4,988 (4,32), 5,268 (1,94), 5,399 (2,56), 5,524 (1,37), 7,222 (6,39), 7,242 (6,96), 7,919 (7,10), 7,926 (7,23), 7,940 (6,74), 7,947 (6,92), 8,574 (7,54), 8,580 (7,58).

Приклад 316

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



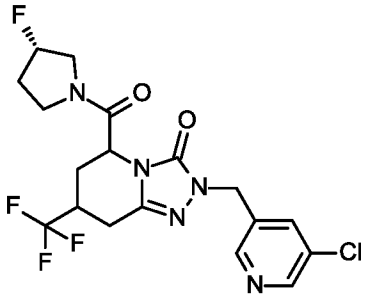
(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (625 мг, 1,66 ммоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (818 мг, 2,16 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (870 мкл, 5,0 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (250 мг, 1,99 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 296 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,08), -0,008 (8,89), 0,008 (9,13), 0,146 (1,10), 2,004 (0,47), 2,073 (1,57), 2,171 (2,52), 2,190 (1,50), 2,212 (2,41), 2,235 (3,70), 2,284 (2,39), 2,323 (1,44), 2,327 (1,52), 2,366 (0,68), 2,670 (1,15), 2,691 (1,15), 2,700 (1,08), 2,710 (0,97), 2,729 (2,70), 2,740 (1,60), 2,761 (1,73), 2,769 (1,78), 2,914 (1,23), 2,984 (2,99), 3,023 (2,02), 3,357 (1,10), 3,378 (1,15), 3,406 (0,97), 3,443 (0,63), 3,495 (0,55), 3,505 (0,55), 3,530 (0,89), 3,568 (1,31), 3,590 (1,13), 3,614 (1,78), 3,640 (2,23), 3,674 (1,99), 3,700 (1,36), 3,718 (0,63), 3,733 (0,66), 3,761 (0,58), 3,793 (0,63), 3,829 (0,73), 3,849 (1,50), 3,872 (0,89), 3,896 (0,63), 3,923 (0,58), 3,969 (0,63), 3,994 (1,47), 4,015 (0,81), 4,055 (0,63), 4,087 (0,47), 4,909 (0,68), 4,924 (1,44), 4,956 (16,00), 4,986 (1,39), 5,031 (1,15), 5,043 (1,10), 5,084 (1,18), 5,269 (1,29), 5,358 (0,81), 5,402 (1,55), 5,488 (0,71), 5,524 (0,58), 7,761 (5,30), 7,766 (3,83), 8,428 (6,82), 8,454 (0,50), 8,568 (5,72), 8,574 (5,77).

Приклад 317

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 296 мг розчиняли у 9 мл суміші етанол/н-гептан (7:2); об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (30:70); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 110 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 101 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

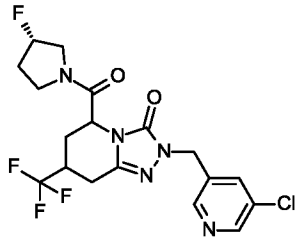
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,16 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,59), -0,008 (12,81), 0,008 (13,77), 0,146 (1,59), 1,236 (0,64), 2,005 (0,64), 2,137 (2,17), 2,170 (4,08), 2,205 (2,49), 2,235 (3,19), 2,250 (3,19), 2,284 (4,40), 2,327 (3,44), 2,366 (2,49), 2,669 (2,68), 2,689 (1,98), 2,710 (3,12), 2,717 (2,74), 2,729 (3,57), 2,740 (2,10), 2,757 (2,87), 2,770 (1,98), 2,934 (1,85), 2,985 (5,23), 3,023 (3,12), 3,033 (2,42), 3,355 (2,04), 3,373 (1,85), 3,399 (1,85), 3,442 (1,47), 3,504 (1,15), 3,540 (1,40), 3,622 (1,40), 3,647 (2,93), 3,675 (4,21), 3,700 (3,19), 3,718 (1,27), 3,736 (1,34), 3,777 (0,83), 3,809 (1,08), 3,829 (1,66), 3,849 (2,80), 3,871 (1,85), 3,895 (1,15), 3,924 (1,34), 3,954 (0,96), 3,981 (1,59), 4,014 (0,83), 4,908 (1,34), 4,923 (2,55), 4,949 (16,00), 4,972 (3,76), 4,986 (3,44), 5,268 (2,17), 5,400 (2,87), 5,524 (1,47), 7,756 (6,25), 7,761 (7,33), 8,426 (8,67), 8,568 (6,82), 8,574 (6,95).

Приклад 318

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 296 мг розчиняли у 9 мл суміші етанол/н-гептан (7:2); об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IE 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (30:70); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °С; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 110 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 101 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 1:

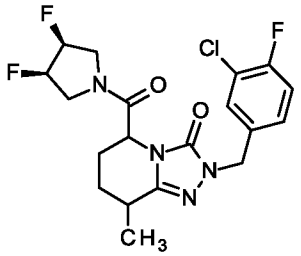
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,32 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IE 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,14), -0,008 (8,84), 0,008 (8,27), 0,146 (1,03), 2,019 (0,50), 2,159 (1,87), 2,191 (1,18), 2,211 (2,29), 2,233 (3,47), 2,274 (1,45), 2,327 (1,79), 2,366 (1,33), 2,669 (1,71), 2,692 (0,99), 2,699 (0,99), 2,710 (1,60), 2,722 (1,37), 2,731 (2,02), 2,739 (1,30), 2,761 (1,68), 2,768 (1,64), 2,891 (1,03), 2,977 (2,29), 3,016 (1,71), 3,360 (1,14), 3,378 (1,14), 3,406 (0,69), 3,490 (0,46), 3,526 (0,84), 3,567 (1,75), 3,589 (1,37), 3,614 (2,06), 3,633 (1,87), 3,658 (1,03), 3,791 (0,65), 3,858 (0,50), 3,889 (0,69), 3,968 (0,76), 3,994 (1,98), 4,017 (0,76), 4,057 (0,95), 4,087 (0,69), 4,956 (16,00), 5,029 (1,64), 5,044 (1,64), 5,084 (1,75), 5,274 (0,99), 5,358 (0,99), 5,408 (1,03), 5,488 (1,03), 7,761 (4,38), 7,766 (4,50), 8,428 (5,94), 8,568 (4,42), 8,574 (4,42).

Приклад 319

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, чистота 79 %, 233 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (115 мг, 302 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при

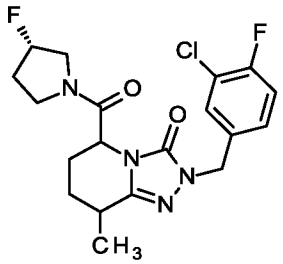
кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (40,1 мг, 279 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,0 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,92), -0,008 (7,38), 0,008 (7,15), 0,146 (0,83), 1,173 (15,59), 1,190 (16,00), 1,310 (0,55), 1,341 (1,43), 1,370 (1,57), 1,809 (1,52), 2,014 (0,65), 2,053 (2,35), 2,077 (2,90), 2,327 (1,29), 2,366 (0,88), 2,670 (1,48), 2,710 (1,94), 2,729 (1,80), 2,742 (1,66), 3,453 (0,74), 3,487 (1,20), 3,510 (1,38), 3,534 (1,01), 3,542 (1,15), 3,554 (0,83), 3,565 (0,92), 3,611 (0,92), 3,625 (1,11), 3,644 (0,69), 3,666 (1,24), 3,681 (1,98), 3,695 (1,34), 3,713 (1,94), 3,728 (1,06), 3,745 (1,15), 3,758 (1,15), 3,778 (0,55), 3,792 (0,55), 3,862 (0,92), 3,909 (1,34), 3,922 (1,01), 3,937 (0,60), 3,958 (0,97), 3,973 (1,01), 3,988 (0,60), 4,002 (0,55), 4,125 (0,55), 4,141 (0,69), 4,153 (0,69), 4,168 (0,97), 4,179 (0,74), 4,194 (0,65), 4,208 (0,60), 4,802 (1,61), 4,826 (3,92), 4,842 (7,93), 4,865 (4,29), 4,875 (4,52), 4,906 (0,92), 4,915 (1,52), 5,265 (0,97), 5,276 (1,11), 5,288 (0,92), 5,298 (0,69), 5,314 (0,69), 5,329 (0,78), 5,352 (0,88), 5,366 (0,78), 5,389 (1,15), 5,409 (1,06), 5,429 (0,78), 5,482 (0,78), 7,228 (2,26), 7,234 (2,44), 7,242 (2,31), 7,374 (3,00), 7,395 (4,80), 7,419 (2,72), 7,429 (3,46), 7,447 (3,37).

Приклад 320

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



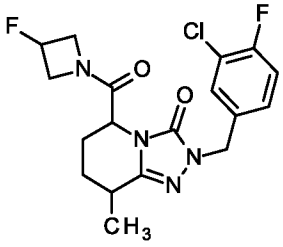
(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 79 % чистота, 233 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (115 мг, 302 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фтор-піролідину (35,0 мг, 279 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,0 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,96), 0,146 (1,88), 1,175 (7,42), 1,180 (7,54), 1,192 (7,79), 1,197 (7,46), 1,380 (0,75), 1,813 (1,04), 2,105 (2,08), 2,270 (0,79), 2,327 (2,29), 2,366 (1,33), 2,670 (2,37), 2,710 (2,00), 3,516 (1,17), 3,597 (1,33), 3,643 (1,17), 3,667 (1,04), 3,731 (0,96), 3,840 (0,96), 3,930 (0,63), 4,776 (0,92), 4,799 (0,92), 4,839 (3,08), 4,848 (3,54), 4,871 (3,58), 5,266 (0,71), 5,391 (0,79), 7,245 (1,67), 7,373 (2,58), 7,395 (4,00), 7,418 (2,04), 7,431 (2,04), 7,448 (2,21).

Приклад 321

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-

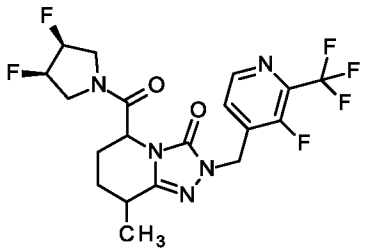
азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, чистота 79 %, 233 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (115 мг, 302 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (31,1 мг, 279 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,45), -0,008 (4,06), 0,008 (3,98), 0,146 (0,44), 1,168 (15,72), 1,185 (16,00), 1,244 (0,42), 1,258 (0,43), 1,329 (0,42), 1,358 (0,84), 1,384 (1,02), 1,401 (0,96), 1,431 (0,51), 1,802 (1,14), 1,812 (1,16), 2,037 (2,52), 2,047 (2,73), 2,328 (0,47), 2,523 (1,47), 2,670 (0,54), 2,675 (0,53), 2,695 (0,80), 2,710 (1,63), 2,725 (1,48), 2,738 (1,25), 2,755 (0,72), 3,925 (0,72), 3,987 (0,81), 4,013 (0,55), 4,175 (0,44), 4,216 (0,79), 4,230 (0,84), 4,245 (0,71), 4,266 (0,96), 4,299 (0,86), 4,332 (0,49), 4,357 (0,87), 4,381 (0,59), 4,417 (0,45), 4,444 (0,60), 4,508 (0,40), 4,523 (0,46), 4,562 (0,46), 4,579 (0,51), 4,596 (2,31), 4,605 (3,55), 4,616 (2,39), 4,636 (0,47), 4,667 (0,44), 4,687 (0,44), 4,803 (1,87), 4,843 (6,36), 4,868 (2,98), 4,876 (2,92), 4,916 (0,87), 5,348 (0,55), 5,411 (0,55), 5,490 (0,54), 5,553 (0,53), 7,237 (1,82), 7,371 (2,19), 7,394 (3,62), 7,416 (1,76), 7,433 (2,20), 7,451 (2,21).

Приклад 322

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



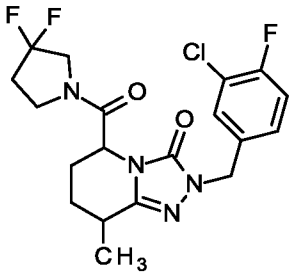
(5RS,8RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 214 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (105 мг, 278 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 640 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (36,8 мг, 256 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,0 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,67), -0,008 (16,00), 0,008 (12,74), 0,146 (1,71), 1,178 (7,16), 1,194 (7,28), 1,345 (0,56), 1,377 (0,60), 1,839 (0,56), 2,107 (1,07), 2,327 (1,19), 2,332 (0,84), 2,366 (1,15), 2,518 (4,34), 2,523 (3,34), 2,665 (0,92), 2,670 (1,23), 2,674 (0,84), 2,710 (1,19), 2,755 (0,68), 2,766 (0,68), 3,496 (0,44), 3,507 (0,44), 3,518 (0,56), 3,526 (0,48), 3,674 (0,48), 3,687 (0,64), 3,720 (0,72), 3,750 (0,44), 3,763 (0,44), 3,913 (0,52), 4,853 (1,43), 4,867 (1,31), 5,048 (0,80), 5,091 (2,75), 5,116 (1,75), 5,124 (1,79), 5,166 (0,56), 7,509 (1,19), 7,518 (1,31), 7,530 (0,64), 8,561 (1,83), 8,573 (1,79).

Приклад 323

(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



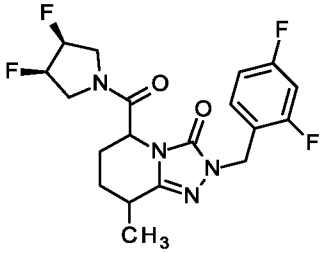
(5RS,8RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, чистота 79 %, 233 мкмоль) закладали у ТГФ і потім додавали HBTU (115 мг, 302 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (40,1 мг, 279 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (14 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,90), -0,008 (16,00), 0,008 (14,19), 0,146 (1,90), 1,175 (13,05), 1,192 (13,33), 1,370 (1,14), 1,794 (1,62), 2,072 (2,38), 2,327 (2,48), 2,366 (2,29), 2,669 (2,67), 2,710 (2,29), 2,720 (1,52), 2,735 (2,00), 2,751 (1,62), 3,527 (1,52), 3,549 (2,19), 3,665 (1,14), 3,699 (1,43), 3,734 (1,24), 3,769 (2,38), 3,797 (2,00), 3,900 (1,52), 3,969 (0,86), 4,178 (0,86), 4,201 (0,95), 4,802 (3,05), 4,844 (5,71), 4,871 (7,33), 4,912 (1,62), 7,234 (2,19), 7,246 (1,90), 7,373 (3,90), 7,396 (5,33), 7,418 (3,24), 7,427 (3,24), 7,450 (2,95).

Приклад 324

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



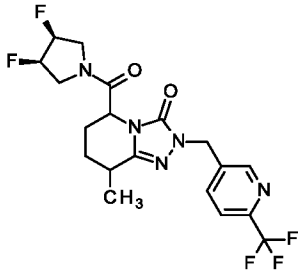
(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 247 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (122 мг, 322 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (42,6 мг, 297 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,0 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,68), -0,008 (6,34), 0,008 (6,42), 0,146 (0,75), 1,165 (15,62), 1,182 (16,00), 1,337 (1,36), 1,370 (1,51), 1,398 (0,68), 1,810 (1,36), 2,041 (2,19), 2,072 (2,72), 2,328 (1,28), 2,366 (0,98), 2,523 (4,60), 2,670 (1,74), 2,700 (1,36), 2,710 (2,42), 2,726 (1,58), 2,742 (1,13), 3,381 (0,83), 3,398 (0,53), 3,448 (0,68), 3,482 (1,13), 3,508 (1,13), 3,519 (1,13), 3,529 (1,06), 3,538 (1,13), 3,562 (0,83), 3,607 (0,83), 3,622 (0,98), 3,640 (0,68), 3,663 (1,13), 3,677 (1,74), 3,695 (1,36), 3,710 (1,66), 3,725 (0,98), 3,742 (1,06), 3,755 (1,13), 3,775 (0,53), 3,856 (0,83), 3,905 (1,28), 3,919 (0,98), 3,934 (0,53), 3,955 (0,91), 3,970 (0,91), 3,985 (0,60), 3,998 (0,53), 4,119 (0,60), 4,135 (0,68), 4,148 (0,60), 4,162 (0,98), 4,174 (0,68), 4,188 (0,68), 4,203 (0,60), 4,788 (2,34), 4,805 (3,25), 4,827 (5,96), 4,884 (3,02), 4,894 (3,40), 4,924 (1,36), 4,934 (1,66), 5,275 (1,06), 5,349 (0,83), 5,385 (1,06), 5,407 (0,91), 5,428 (0,68), 5,440 (0,68), 5,479 (0,75), 7,059 (1,28), 7,081 (2,79), 7,102 (1,58), 7,222 (1,28), 7,251 (3,47), 7,262 (1,89), 7,272 (3,25), 7,289 (1,96), 7,310 (0,91).

Приклад 325

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



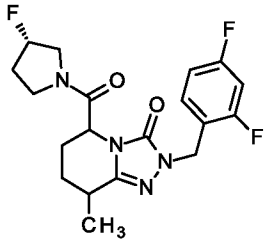
(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 225 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (111 мг, 292 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (38,7 мг, 269 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 70,0 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,78 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,54), -0,008 (4,71), 0,008 (5,18), 0,146 (0,58), 1,173 (15,46), 1,190 (16,00), 1,225 (1,08), 1,244 (5,33), 1,259 (6,38), 1,274 (3,52), 1,305 (0,54), 1,337 (1,35), 1,347 (1,04), 1,369 (1,47), 1,399 (0,66), 1,799 (1,00), 1,819 (1,35), 2,072 (2,36), 2,096 (2,67), 2,328 (0,77), 2,366 (0,58), 2,523 (2,67), 2,670 (0,85), 2,690 (0,77), 2,709 (1,12), 2,721 (1,20), 2,737 (1,62), 2,748 (1,55), 2,776 (0,62), 3,129 (0,46), 3,139 (0,50), 3,158 (0,46), 3,457 (0,66), 3,491 (1,04), 3,515 (1,08), 3,527 (1,00), 3,538 (0,93), 3,547 (1,08), 3,560 (0,73), 3,570 (0,77), 3,579 (0,62), 3,616 (1,28), 3,630 (1,31), 3,648 (0,77), 3,663 (0,81), 3,671 (1,16), 3,684 (1,74), 3,696 (1,12), 3,718 (1,74), 3,731 (0,97), 3,750 (1,04), 3,761 (1,04), 3,783 (0,54), 3,795 (0,50), 3,867 (0,85), 3,913 (1,24), 3,926 (0,97), 3,941 (0,50), 3,964 (0,89), 3,977 (0,89), 3,992 (0,54), 4,006 (0,46), 4,128 (0,50), 4,142 (0,58), 4,156 (0,62), 4,167 (0,85), 4,183 (0,66), 4,195 (0,62), 4,210 (0,58), 4,835 (3,32), 4,842 (2,74), 4,849 (3,09), 5,006 (0,54), 5,047 (12,83), 5,093 (0,46), 5,266 (0,93), 5,276 (0,97), 5,288 (0,93), 5,314 (0,70), 5,329 (0,73), 5,353 (0,77), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,420 (0,93), 5,432 (0,62), 5,456 (0,73), 5,464 (0,77), 5,476 (0,73), 7,904 (9,12), 7,908 (11,32), 7,926 (1,00), 8,628 (5,80).

Приклад 326

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 247 мкмоль) закладали у ТГФ і потім додавали HBTU (122 мг, 322 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (37,3 мг, 297 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,0 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

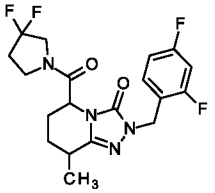
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,66), -0,008 (6,12), 0,008 (5,45), 0,146 (0,66), 1,168 (15,16), 1,173 (15,96), 1,184 (16,00), 1,190 (15,82), 1,228 (0,49), 1,245 (1,99), 1,261 (2,84),

1,277 (1,42), 1,349 (1,02), 1,380 (1,46), 1,412 (1,51), 1,443 (1,02), 1,787 (1,86), 1,796 (1,95), 1,805 (1,91), 1,934 (0,58), 1,975 (1,06), 2,052 (3,28), 2,092 (3,63), 2,102 (3,59), 2,130 (1,82), 2,221 (1,11), 2,256 (1,42), 2,328 (0,84), 2,366 (0,49), 2,669 (1,24), 2,690 (1,46), 2,700 (2,04), 2,714 (2,53), 2,730 (2,53), 2,743 (1,29), 2,890 (0,80), 3,267 (0,49), 3,356 (1,73), 3,374 (1,20), 3,384 (1,33), 3,402 (0,71), 3,447 (0,58), 3,455 (0,62), 3,481 (0,71), 3,490 (0,80), 3,515 (1,99), 3,542 (1,60), 3,560 (1,37), 3,592 (2,61), 3,619 (1,73), 3,640 (2,13), 3,664 (1,95), 3,687 (0,93), 3,704 (0,93), 3,726 (1,99), 3,752 (1,29), 3,762 (1,55), 3,836 (1,82), 3,904 (0,66), 3,926 (1,24), 3,949 (0,66), 3,969 (0,62), 3,995 (0,66), 4,026 (0,53), 4,697 (1,11), 4,711 (1,20), 4,745 (1,15), 4,754 (1,86), 4,766 (1,20), 4,784 (2,17), 4,792 (2,30), 4,824 (5,67), 4,832 (6,12), 4,872 (1,51), 4,890 (5,81), 4,930 (2,66), 5,258 (1,42), 5,346 (0,84), 5,391 (1,60), 5,477 (0,80), 5,509 (0,66), 5,943 (0,44), 7,054 (1,91), 7,060 (2,04), 7,075 (4,25), 7,081 (4,61), 7,097 (2,39), 7,103 (2,48), 7,220 (2,39), 7,227 (2,39), 7,245 (5,32), 7,252 (5,27), 7,269 (5,36), 7,274 (4,70), 7,284 (2,70), 7,290 (3,50), 7,305 (1,11), 7,312 (1,20).

Приклад 327

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



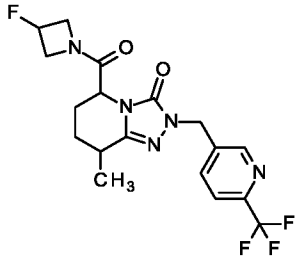
(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 247 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (122 мг, 322 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (42,6 мг, 297 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,0 мг (29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,37), -0,008 (11,75), 0,008 (10,16), 0,146 (1,30), 1,166 (15,78), 1,183 (16,00), 1,370 (1,30), 1,787 (1,73), 1,820 (1,51), 2,055 (2,67), 2,082 (2,45), 2,092 (2,31), 2,327 (1,66), 2,366 (1,59), 2,377 (1,08), 2,405 (1,37), 2,425 (1,37), 2,447 (1,23), 2,569 (1,87), 2,586 (1,23), 2,670 (1,87), 2,690 (1,44), 2,708 (2,59), 2,720 (2,38), 2,735 (1,80), 2,750 (1,15), 3,525 (1,87), 3,543 (2,59), 3,558 (1,30), 3,626 (0,43), 3,660 (1,51), 3,693 (1,66), 3,731 (1,23), 3,766 (2,67), 3,793 (2,38), 3,812 (0,86), 3,876 (0,79), 3,894 (1,51), 3,921 (1,15), 3,940 (0,94), 3,970 (1,01), 4,013 (1,01), 4,043 (0,65), 4,138 (0,58), 4,168 (0,94), 4,193 (0,94), 4,788 (4,18), 4,828 (6,13), 4,847 (2,45), 4,890 (6,05), 4,930 (2,81), 7,059 (1,59), 7,081 (3,32), 7,102 (1,87), 7,221 (2,09), 7,227 (1,87), 7,247 (4,68), 7,269 (4,97), 7,276 (2,52), 7,285 (3,39), 7,306 (1,37).

Приклад 328

(5RS,8RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (50,0 мг, 140 мкмоль) закладали у ТГФ (500 мкл), а потім додавали HBTU (69,2 мг, 182 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (73 мкл, 420 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (18,8 мг, 168 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у

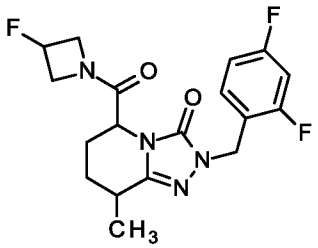
вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,0 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,37), 0,008 (3,14), 0,146 (0,42), 1,168 (15,69), 1,185 (16,00), 1,325 (0,46), 1,365 (0,98), 1,385 (1,02), 1,396 (1,08), 1,425 (0,50), 1,813 (1,06), 1,822 (1,08), 2,057 (2,54), 2,328 (0,66), 2,332 (0,52), 2,366 (0,56), 2,523 (2,02), 2,670 (0,75), 2,700 (0,79), 2,711 (1,35), 2,730 (1,41), 2,744 (1,21), 2,759 (0,69), 3,908 (0,44), 3,930 (0,77), 3,958 (0,75), 3,991 (0,83), 4,017 (0,52), 4,177 (0,44), 4,220 (0,71), 4,234 (0,71), 4,275 (0,79), 4,303 (0,77), 4,341 (0,48), 4,363 (0,79), 4,386 (0,56), 4,423 (0,44), 4,448 (0,58), 4,530 (0,44), 4,569 (0,44), 4,584 (0,48), 4,619 (3,03), 4,673 (0,44), 5,004 (0,56), 5,046 (7,13), 5,096 (0,39), 5,349 (0,52), 5,411 (0,52), 5,493 (0,52), 5,554 (0,52), 7,906 (11,32), 8,635 (4,70).

Приклад 329

(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-8-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



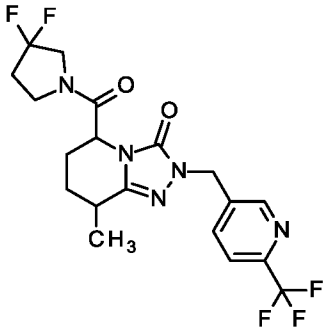
(5RS,8RS)-2-(2,4-дифторбензил)-8-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (80,0 мг, 247 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (122 мг, 322 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (33,1 мг, 297 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,0 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,04), -0,008 (13,04), 0,008 (7,58), 0,146 (1,08), 1,160 (16,00), 1,177 (16,00), 1,334 (0,54), 1,393 (1,18), 1,434 (0,61), 1,805 (1,28), 2,037 (2,96), 2,327 (1,01), 2,366 (0,74), 2,670 (1,55), 2,696 (1,48), 2,710 (2,36), 3,920 (0,91), 3,951 (0,84), 3,984 (0,94), 4,008 (0,61), 4,227 (0,88), 4,263 (1,01), 4,295 (0,94), 4,351 (0,94), 4,410 (0,51), 4,439 (0,64), 4,518 (0,54), 4,583 (3,60), 4,790 (2,49), 4,830 (5,36), 4,886 (2,59), 4,934 (1,21), 5,346 (0,64), 5,408 (0,57), 5,489 (0,57), 5,552 (0,57), 7,057 (1,21), 7,077 (2,39), 7,095 (1,35), 7,226 (1,25), 7,251 (3,20), 7,272 (3,40), 7,290 (2,36), 7,311 (0,94).

Приклад 330

(5RS,8RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,8RS)-8-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 281 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (138 мг, 365 мкмоль) і

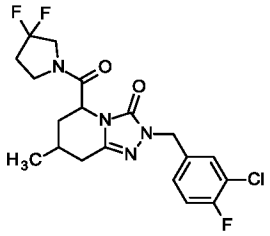
N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 840 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (48,4 мг, 337 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 60,0 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,55), 0,008 (3,57), 0,146 (0,46), 1,175 (15,46), 1,191 (16,00), 1,317 (0,44), 1,335 (0,95), 1,349 (1,15), 1,364 (1,25), 1,379 (1,25), 1,395 (0,88), 1,407 (0,64), 1,805 (1,66), 1,817 (1,52), 1,827 (1,39), 1,839 (1,39), 2,073 (3,67), 2,105 (2,42), 2,115 (2,28), 2,328 (0,61), 2,366 (0,76), 2,381 (0,95), 2,390 (0,76), 2,408 (1,25), 2,427 (1,22), 2,451 (0,78), 2,518 (4,01), 2,572 (1,81), 2,589 (1,27), 2,607 (0,66), 2,670 (0,71), 2,696 (0,42), 2,711 (1,52), 2,728 (1,91), 2,743 (2,30), 2,758 (1,81), 2,773 (1,17), 3,533 (1,79), 3,552 (2,69), 3,566 (1,42), 3,573 (1,37), 3,633 (0,46), 3,667 (1,49), 3,701 (1,74), 3,736 (1,03), 3,742 (0,95), 3,756 (0,66), 3,775 (2,98), 3,801 (1,96), 3,807 (1,76), 3,818 (0,91), 3,841 (0,44), 3,882 (0,78), 3,901 (1,64), 3,920 (0,95), 3,927 (1,22), 3,947 (0,93), 3,977 (0,98), 3,992 (0,56), 4,005 (0,71), 4,021 (0,91), 4,048 (0,59), 4,151 (0,61), 4,183 (0,93), 4,206 (0,93), 4,238 (0,46), 4,805 (1,37), 4,812 (1,96), 4,824 (1,49), 4,868 (1,39), 4,875 (2,15), 4,887 (1,47), 5,006 (0,59), 5,050 (12,84), 5,093 (0,66), 7,881 (0,71), 7,906 (15,24), 7,927 (1,35), 8,629 (5,70).

Приклад 331

(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



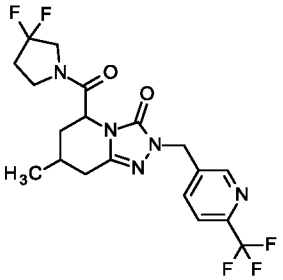
(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (70,0 мг, 206 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (102 мг, 268 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (35,5 мг, 247 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 47,8 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,30), -0,008 (11,60), 0,008 (9,50), 0,146 (1,20), 1,025 (12,50), 1,041 (12,80), 1,343 (1,20), 1,371 (1,30), 1,873 (1,00), 2,073 (0,90), 2,158 (2,40), 2,188 (2,00), 2,198 (2,80), 2,228 (3,60), 2,327 (2,40), 2,366 (1,70), 2,413 (1,60), 2,651 (2,00), 2,669 (2,40), 2,710 (1,40), 3,555 (2,00), 3,570 (2,20), 3,679 (1,40), 3,712 (1,40), 3,739 (0,90), 3,771 (1,60), 3,803 (1,30), 3,836 (1,70), 3,915 (1,50), 3,941 (1,00), 4,043 (1,00), 4,081 (0,90), 4,110 (1,20), 4,141 (1,20), 4,170 (0,90), 4,591 (1,20), 4,607 (1,40), 4,619 (1,40), 4,633 (1,20), 4,705 (1,20), 4,719 (1,30), 4,730 (1,20), 4,746 (1,10), 4,802 (16,00), 7,240 (1,70), 7,256 (2,50), 7,262 (2,40), 7,268 (2,20), 7,376 (4,10), 7,399 (5,60), 7,421 (3,10), 7,443 (3,20), 7,448 (3,30), 7,461 (3,20), 7,466 (3,10).

Приклад 332

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піри-дин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



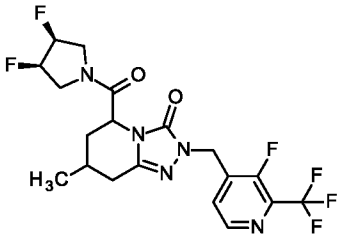
(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (100 мг, 281 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (138 мг, 365 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 840 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (48,4 мг, 337 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 106 мг (85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,75), -0,008 (7,11), 0,008 (6,34), 0,146 (0,75), 1,027 (12,01), 1,043 (12,42), 1,318 (0,55), 1,332 (0,57), 1,349 (1,14), 1,361 (1,21), 1,379 (1,21), 1,391 (1,23), 1,410 (0,93), 1,422 (0,62), 1,900 (0,89), 2,073 (0,50), 2,160 (2,26), 2,190 (1,94), 2,201 (2,60), 2,231 (2,85), 2,270 (1,30), 2,328 (1,00), 2,366 (1,09), 2,382 (0,96), 2,400 (0,98), 2,414 (1,39), 2,433 (1,09), 2,453 (0,78), 2,523 (4,67), 2,577 (1,18), 2,595 (0,61), 2,651 (1,98), 2,670 (1,32), 2,686 (1,76), 2,710 (0,93), 3,539 (1,19), 3,557 (2,05), 3,571 (2,33), 3,590 (1,05), 3,648 (0,43), 3,681 (1,25), 3,714 (1,50), 3,740 (0,84), 3,773 (1,53), 3,805 (1,34), 3,818 (1,03), 3,825 (0,96), 3,843 (1,59), 3,861 (0,71), 3,893 (0,73), 3,912 (1,50), 3,938 (1,02), 3,957 (0,43), 4,051 (1,00), 4,089 (0,98), 4,108 (0,73), 4,138 (1,10), 4,170 (0,93), 4,594 (1,10), 4,609 (1,35), 4,621 (1,25), 4,636 (1,10), 4,705 (1,14), 4,720 (1,35), 4,732 (1,23), 4,747 (1,16), 4,988 (16,00), 7,900 (1,03), 7,920 (14,02), 7,946 (0,73), 8,665 (5,02).

Приклад 333

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторме-тил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (81,4 мг, чистота 90 %, 196 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (96,5 мг, 254 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 590 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (33,7 мг, 235 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 41,5 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

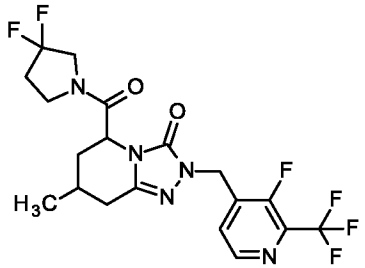
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,08), -0,008 (9,90), 0,008 (8,58), 0,146 (1,08), 1,029 (12,29), 1,033 (12,77), 1,045 (13,13), 1,050 (12,49), 1,301 (0,76), 1,332 (1,72), 1,364 (2,63), 1,393 (1,84), 1,427 (0,84), 1,892 (1,76), 2,073 (2,95), 2,171 (3,51), 2,201 (2,95), 2,212 (4,07), 2,242 (4,15), 2,259 (1,96), 2,276 (1,72), 2,291 (1,76), 2,327 (1,20), 2,366 (0,88), 2,523 (3,99), 2,661 (3,15), 2,665 (3,27), 2,690 (3,87), 2,697 (2,51), 3,463 (0,84), 3,472 (0,60), 3,497 (1,32), 3,508 (1,28), 3,517 (1,16), 3,533 (0,84), 3,545 (1,48), 3,552 (1,60), 3,597 (1,08), 3,617 (0,96), 3,631 (1,24), 3,652 (0,64),

3,665 (0,88), 3,675 (0,96), 3,690 (1,36), 3,707 (1,52), 3,728 (1,28), 3,741 (1,40), 3,756 (1,52), 3,770 (1,72), 3,792 (1,28), 3,803 (1,60), 3,823 (1,08), 3,872 (0,68), 3,987 (0,84), 4,002 (0,84), 4,015 (0,88), 4,032 (1,20), 4,048 (0,84), 4,061 (0,84), 4,076 (0,60), 4,108 (0,76), 4,123 (0,84), 4,136 (0,80), 4,151 (1,56), 4,167 (0,96), 4,180 (0,84), 4,195 (0,72), 4,662 (2,11), 4,672 (2,39), 4,677 (2,47), 4,684 (2,43), 4,689 (2,31), 4,699 (2,11), 5,040 (16,00), 5,106 (0,44), 5,250 (1,16), 5,260 (1,24), 5,269 (1,20), 5,284 (1,12), 5,306 (0,84), 5,321 (1,04), 5,341 (1,08), 5,356 (0,84), 5,373 (1,20), 5,406 (1,16), 5,436 (0,88), 5,449 (1,04), 5,459 (1,04), 5,471 (0,96), 5,485 (0,76), 5,494 (0,56), 7,589 (3,31), 7,602 (6,26), 7,615 (3,55), 8,568 (5,87), 8,579 (5,67).

Приклад 334

(5RS,7RS)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



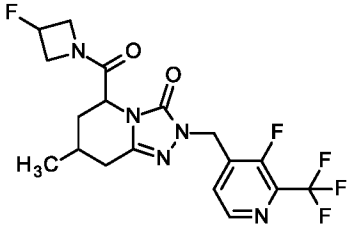
(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (81,4 мг, чистота 90 %, 196 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (96,5 мг, 254 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 590 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (33,7 мг, 235 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,3 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,84), -0,008 (7,15), 0,008 (6,47), 0,146 (0,84), 1,033 (11,98), 1,049 (12,26), 1,327 (0,53), 1,342 (0,59), 1,357 (1,11), 1,372 (1,21), 1,387 (1,21), 1,403 (1,21), 1,418 (0,65), 1,432 (0,65), 1,891 (1,21), 2,174 (2,35), 2,204 (2,01), 2,215 (2,75), 2,245 (3,03), 2,283 (1,27), 2,327 (0,99), 2,366 (0,90), 2,381 (0,99), 2,401 (0,99), 2,414 (1,36), 2,432 (1,21), 2,454 (0,87), 2,524 (3,78), 2,559 (1,70), 2,576 (1,05), 2,596 (0,59), 2,665 (2,48), 2,709 (1,83), 3,541 (1,15), 3,550 (1,33), 3,558 (1,98), 3,570 (2,10), 3,589 (1,02), 3,683 (1,21), 3,717 (1,42), 3,738 (0,77), 3,751 (0,68), 3,770 (1,58), 3,803 (1,58), 3,823 (0,93), 3,831 (0,96), 3,848 (1,55), 3,866 (0,68), 3,888 (0,74), 3,908 (1,58), 3,933 (0,96), 3,952 (0,43), 4,056 (0,99), 4,094 (1,02), 4,131 (1,21), 4,165 (0,93), 4,603 (1,15), 4,618 (1,36), 4,630 (1,27), 4,645 (1,11), 4,713 (1,21), 4,728 (1,36), 4,740 (1,30), 4,755 (1,15), 5,042 (16,00), 7,591 (2,54), 7,603 (4,80), 7,616 (2,72), 8,568 (5,29), 8,580 (5,20).

Приклад 335

(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (суміш діастереомерів 1; рацемат)



(5RS,7RS)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (81,4 мг, чистота 90 %, 196 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (96,5 мг, 254 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 590 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (26,2 мг, 235 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у

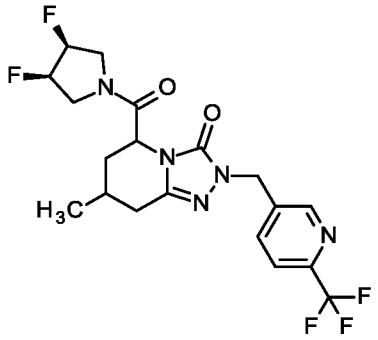
вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,9 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,81), 0,146 (1,79), 1,025 (13,71), 1,041 (14,11), 1,388 (1,39), 1,417 (1,59), 1,435 (1,49), 1,467 (0,70), 1,894 (2,09), 2,170 (3,88), 2,200 (2,88), 2,210 (3,78), 2,240 (2,39), 2,327 (2,09), 2,366 (2,19), 2,523 (6,86), 2,648 (2,78), 2,670 (2,39), 2,679 (2,88), 2,710 (2,19), 2,857 (1,29), 3,103 (1,09), 3,880 (0,70), 3,966 (1,09), 4,025 (0,80), 4,153 (0,70), 4,221 (1,09), 4,248 (1,39), 4,273 (1,29), 4,305 (1,29), 4,337 (0,89), 4,396 (3,98), 4,411 (4,37), 4,424 (3,88), 4,439 (3,78), 4,465 (0,80), 4,510 (0,70), 4,561 (0,70), 4,651 (0,70), 5,042 (10,93), 5,107 (0,50), 5,380 (1,19), 5,523 (1,09), 7,603 (3,48), 7,616 (6,56), 7,628 (3,78), 8,567 (6,06), 8,579 (5,96).

Приклад 336

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш 1; рацемат)



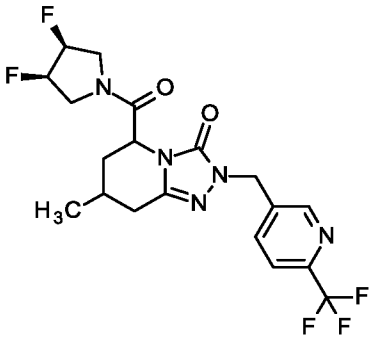
(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (78,8 мг, 221 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (109 мг, 288 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (38,1 мг, 265 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 78,9 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,58), 0,146 (0,52), 1,023 (10,88), 1,027 (11,14), 1,039 (11,23), 1,290 (0,61), 1,322 (1,50), 1,354 (2,20), 1,385 (1,56), 1,417 (0,75), 1,874 (3,65), 2,157 (2,89), 2,187 (2,52), 2,197 (3,39), 2,228 (3,41), 2,246 (1,76), 2,260 (1,56), 2,278 (1,62), 2,327 (0,78), 2,366 (0,46), 2,642 (2,43), 2,683 (2,20), 2,710 (0,61), 3,461 (0,93), 3,495 (1,24), 3,504 (1,33), 3,513 (1,33), 3,548 (1,68), 3,598 (1,04), 3,617 (0,90), 3,631 (1,13), 3,651 (0,72), 3,664 (0,90), 3,674 (0,98), 3,687 (1,13), 3,697 (1,16), 3,709 (1,42), 3,721 (1,10), 3,731 (1,24), 3,744 (1,22), 3,772 (1,71), 3,807 (1,36), 3,842 (0,81), 3,884 (0,69), 3,982 (0,75), 3,997 (0,84), 4,010 (0,72), 4,027 (1,07), 4,043 (0,72), 4,056 (0,64), 4,070 (0,55), 4,115 (0,67), 4,130 (0,81), 4,143 (0,69), 4,158 (1,36), 4,174 (0,81), 4,187 (0,78), 4,202 (0,78), 4,648 (1,68), 4,654 (1,82), 4,663 (2,05), 4,671 (2,34), 4,682 (1,91), 4,690 (1,74), 4,696 (1,56), 4,986 (16,00), 5,054 (3,27), 5,249 (1,27), 5,260 (1,27), 5,270 (1,30), 5,282 (1,13), 5,322 (1,10), 5,340 (1,04), 5,384 (1,36), 5,407 (1,30), 5,460 (1,16), 5,486 (0,81), 6,088 (0,95), 7,917 (12,88), 8,663 (6,37).

Приклад 337

(5S,7S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)-піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 66,7 мг розчиняли у 7 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (60:40); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 21,7 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 26,4 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1:

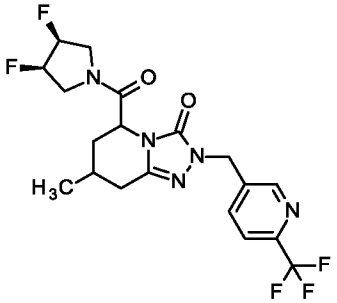
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,78 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 15): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,09), -0,008 (10,72), 0,008 (11,52), 0,146 (1,20), 1,023 (10,64), 1,028 (11,23), 1,039 (11,52), 1,044 (11,08), 1,236 (1,17), 1,290 (0,77), 1,322 (1,49), 1,354 (2,22), 1,386 (1,57), 1,418 (0,73), 1,875 (3,75), 2,157 (2,95), 2,187 (2,51), 2,198 (3,43), 2,228 (3,43), 2,245 (1,71), 2,263 (1,57), 2,279 (1,57), 2,328 (1,35), 2,643 (2,48), 2,670 (1,86), 2,679 (2,41), 2,710 (0,62), 3,461 (0,95), 3,495 (1,28), 3,504 (1,28), 3,514 (1,31), 3,548 (1,71), 3,598 (1,17), 3,616 (0,95), 3,630 (1,13), 3,650 (0,80), 3,664 (0,95), 3,674 (0,95), 3,688 (1,13), 3,697 (1,13), 3,709 (1,38), 3,721 (1,13), 3,731 (1,24), 3,744 (1,28), 3,772 (1,64), 3,807 (1,38), 3,841 (0,77), 3,934 (0,40), 3,982 (0,80), 3,997 (0,84), 4,010 (0,73), 4,027 (1,13), 4,043 (0,77), 4,056 (0,69), 4,070 (0,51), 4,115 (0,69), 4,130 (0,80), 4,143 (0,69), 4,159 (1,35), 4,173 (0,84), 4,186 (0,80), 4,202 (0,84), 4,648 (1,64), 4,655 (1,75), 4,663 (2,00), 4,670 (2,26), 4,682 (1,97), 4,690 (1,79), 4,697 (1,57), 4,986 (16,00), 5,055 (3,46), 5,249 (1,24), 5,260 (1,28), 5,271 (1,24), 5,322 (1,02), 5,340 (0,98), 5,406 (1,28), 5,461 (1,02), 6,086 (0,98), 7,916 (12,46), 7,919 (12,28), 8,664 (5,94).

Приклад 338

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 66,7 мг розчиняли у 7 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OD-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (60:40); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 21,7 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 26,4 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

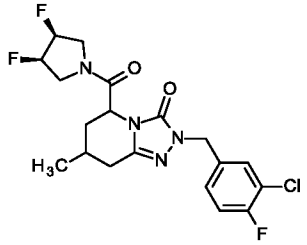
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,98 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,26), -0,008 (10,77), 0,008 (10,65), 0,146 (1,26), 1,023 (10,81), 1,028 (11,26), 1,039 (11,65), 1,044 (11,19), 1,235 (1,03), 1,290 (0,76), 1,320 (1,49), 1,355 (2,14), 1,388 (1,53), 1,418 (0,73), 1,883 (1,49), 2,157 (3,17), 2,187 (2,60), 2,198 (3,63), 2,228 (3,55), 2,246 (1,76), 2,279 (1,57), 2,327 (1,45), 2,366 (0,42), 2,648 (2,41), 2,670 (1,79), 2,679 (2,33), 2,709 (0,50), 3,460 (0,80), 3,495 (0,99), 3,505 (1,11), 3,514 (1,15), 3,548 (1,53), 3,597 (0,92), 3,617 (0,84), 3,630 (0,99), 3,652 (0,57), 3,674 (0,84), 3,687 (1,03), 3,697 (0,92), 3,709 (1,22), 3,721 (1,03), 3,732 (0,99), 3,744 (0,99), 3,772 (1,41), 3,808 (1,26), 3,983 (0,76), 3,997 (0,80), 4,010 (0,76), 4,028 (1,07), 4,043 (0,76), 4,056 (0,69), 4,072 (0,53), 4,115 (0,65), 4,130 (0,76), 4,144 (0,69), 4,158 (1,26), 4,174 (0,73), 4,187 (0,69), 4,201 (0,65), 4,648 (1,57), 4,655 (1,76), 4,663 (2,06), 4,674 (2,33), 4,681 (2,02), 4,690 (1,76), 4,697 (1,60), 4,986 (16,00), 5,249 (1,07), 5,259 (1,07), 5,270 (1,11), 5,307 (0,76), 5,322 (0,84), 5,372 (1,03), 5,384 (1,11), 5,407 (1,07), 5,459 (0,99), 7,901 (0,95), 7,919 (12,18), 8,663 (6,07).

Приклад 339

(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



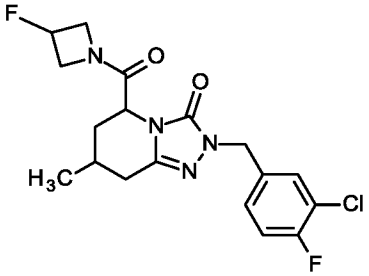
(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (70,0 мг, 206 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (85,9 мг, 227 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (35,5 мг, 247 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,2 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,33), 0,008 (11,11), 0,146 (1,21), 1,026 (10,32), 1,038 (10,57), 1,317 (1,39), 1,348 (1,69), 1,385 (1,39), 1,414 (0,78), 1,885 (1,39), 2,073 (3,68), 2,154 (2,84), 2,185 (2,23), 2,195 (3,26), 2,226 (3,62), 2,328 (2,29), 2,367 (1,39), 2,648 (2,23), 2,670 (2,66), 2,710 (1,51), 3,512 (1,21), 3,548 (1,39), 3,629 (1,03), 3,710 (1,33), 3,759 (1,57), 3,806 (1,27), 3,851 (0,91), 4,020 (1,03), 4,162 (1,33), 4,653 (1,69), 4,673 (2,17), 4,801 (16,00), 5,270 (1,03), 5,406 (1,09), 5,458 (0,97), 7,256 (2,35), 7,377 (2,96), 7,398 (4,35), 7,418 (2,11), 7,444 (3,50), 7,462 (3,50).

Приклад 340

(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



(5RS,7RS)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-7-метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (70,0 мг, 206 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (85,9 мг, 227 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (27,6 мг, 247 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у

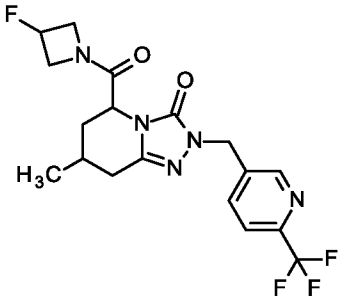
вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 57,2 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,93), 1,017 (15,46), 1,033 (16,00), 1,340 (0,54), 1,370 (1,55), 1,400 (1,84), 1,420 (1,72), 1,451 (0,70), 1,876 (1,86), 2,072 (4,68), 2,119 (1,08), 2,152 (4,88), 2,182 (3,65), 2,192 (4,50), 2,223 (2,93), 2,327 (0,62), 2,366 (0,44), 2,630 (3,05), 2,636 (3,11), 2,670 (3,23), 2,709 (0,56), 3,878 (0,75), 3,906 (0,97), 3,936 (1,30), 3,965 (1,55), 3,997 (0,71), 4,026 (0,85), 4,136 (0,63), 4,149 (0,72), 4,165 (0,58), 4,185 (0,85), 4,201 (0,82), 4,233 (1,94), 4,251 (1,38), 4,262 (1,43), 4,291 (1,59), 4,319 (1,46), 4,385 (4,37), 4,400 (4,82), 4,413 (5,10), 4,428 (3,90), 4,448 (0,69), 4,480 (1,31), 4,496 (0,86), 4,533 (0,78), 4,549 (0,82), 4,573 (0,46), 4,644 (0,59), 4,661 (0,68), 4,686 (0,63), 4,698 (0,69), 4,713 (0,73), 4,738 (0,54), 4,806 (14,39), 5,377 (1,22), 5,519 (1,21), 7,264 (3,03), 7,375 (3,36), 7,398 (5,54), 7,420 (2,62), 7,452 (3,55), 7,470 (3,56).

Приклад 341

(5RS,7RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-7-метил-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



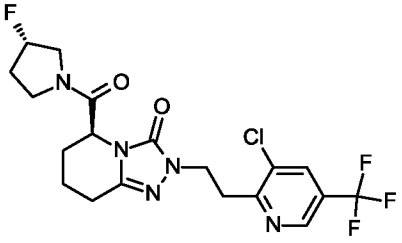
(5RS,7RS)-7-метил-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (39,8 мг, 112 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (55,1 мг, 145 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (78 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (15,0 мг, 134 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,20 мг (16 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,70), 0,008 (6,25), 0,146 (0,88), 1,019 (15,47), 1,035 (16,00), 1,377 (1,52), 1,397 (1,79), 1,407 (1,83), 1,426 (1,71), 1,456 (0,72), 1,883 (1,79), 2,156 (4,65), 2,185 (3,31), 2,195 (4,50), 2,226 (2,93), 2,327 (1,30), 2,366 (0,99), 2,524 (3,89), 2,636 (3,24), 2,671 (3,92), 2,710 (1,14), 3,881 (0,80), 3,913 (0,95), 3,938 (1,26), 3,966 (1,49), 3,994 (0,72), 4,027 (0,84), 4,152 (0,80), 4,185 (0,91), 4,220 (1,22), 4,237 (1,75), 4,271 (1,60), 4,303 (1,41), 4,322 (1,22), 4,388 (4,84), 4,403 (5,60), 4,416 (5,52), 4,430 (4,27), 4,477 (0,99), 4,506 (0,88), 4,541 (0,80), 4,556 (0,80), 4,656 (0,72), 4,712 (0,76), 4,990 (13,22), 5,381 (1,26), 5,515 (1,26), 7,900 (1,98), 7,920 (11,85), 7,949 (1,49), 8,673 (7,35).

Приклад 342

(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (75,0 мг, чистота 72 %, 138 мкмоль)

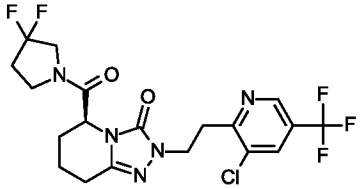
закладали у ТГФ (1,5 мл), а потім додавали HBTU (99,6 мг, 263 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (29,5 мг, 235 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,9 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,83), -0,008 (7,76), 0,008 (7,06), 0,146 (0,83), 1,723 (3,81), 1,876 (0,90), 1,989 (1,39), 2,060 (2,08), 2,073 (16,00), 2,129 (1,11), 2,256 (1,04), 2,327 (2,15), 2,366 (1,59), 2,523 (7,83), 2,594 (2,35), 2,602 (2,63), 2,645 (1,25), 2,669 (2,29), 2,710 (1,59), 3,282 (5,13), 3,383 (0,97), 3,453 (0,69), 3,480 (0,90), 3,580 (0,69), 3,606 (2,98), 3,631 (2,15), 3,705 (1,87), 3,727 (1,87), 3,751 (1,59), 3,769 (1,25), 3,836 (2,56), 3,975 (0,83), 3,995 (1,45), 4,011 (2,63), 4,028 (4,29), 4,056 (3,39), 4,075 (2,08), 4,091 (1,04), 4,110 (0,62), 4,599 (1,32), 4,609 (1,66), 4,615 (1,66), 4,625 (1,32), 4,657 (1,66), 4,666 (1,87), 4,673 (2,01), 4,681 (1,45), 5,250 (1,25), 5,380 (1,52), 5,502 (0,97), 5,934 (0,48), 8,410 (5,96), 8,877 (5,96).

Приклад 343

(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



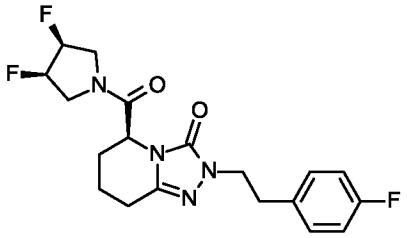
(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (65,0 мг, 166 мкмоль) закладали у ТГФ (2,5 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (82,0 мг, 216 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (28,7 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (82,0 мг, 216 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (28,7 мг, 200 мкмоль) і перемішувалиі протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 33,3 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,01), 0,008 (7,50), 0,146 (0,97), 1,225 (1,31), 1,243 (7,46), 1,258 (8,43), 1,273 (4,85), 1,689 (5,30), 1,702 (7,20), 1,714 (6,68), 1,915 (2,16), 1,947 (3,24), 1,960 (3,10), 1,973 (4,07), 1,988 (3,13), 2,004 (2,39), 2,013 (2,65), 2,028 (2,87), 2,038 (2,91), 2,047 (2,28), 2,063 (2,20), 2,073 (16,00), 2,328 (1,75), 2,350 (1,19), 2,367 (3,32), 2,398 (2,76), 2,418 (2,65), 2,438 (1,79), 2,523 (11,00), 2,565 (5,41), 2,573 (4,03), 2,593 (6,97), 2,639 (2,39), 2,670 (1,94), 2,710 (1,57), 3,130 (0,71), 3,140 (0,75), 3,159 (0,67), 3,280 (8,47), 3,511 (5,45), 3,530 (9,44), 3,549 (5,00), 3,618 (1,42), 3,652 (3,24), 3,686 (3,54), 3,705 (2,01), 3,721 (1,79), 3,738 (3,88), 3,769 (4,92), 3,793 (3,69), 3,811 (1,83), 3,856 (1,83), 3,875 (3,58), 3,895 (2,05), 3,901 (2,46), 3,920 (1,12), 3,953 (1,04), 3,981 (3,66), 4,000 (3,28), 4,017 (6,94), 4,035 (11,93), 4,056 (11,75), 4,075 (5,93), 4,092 (2,80), 4,103 (1,75), 4,131 (2,24), 4,161 (2,09), 4,193 (0,90), 4,656 (2,87), 4,672 (4,03), 4,681 (2,87), 4,735 (3,06), 4,750 (3,99), 4,760 (2,91), 4,823 (0,71), 6,509 (1,19), 8,410 (11,82), 8,875 (12,16).

Приклад 344

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



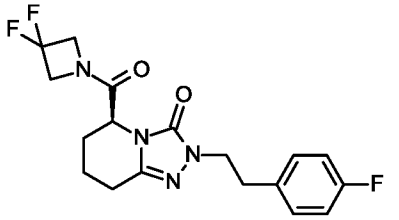
(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (73,1 мг, 240 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (118 мг, 311 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (41,3 мг, 287 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (90 мг, 240 мкмоль), гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (34,4 мг, 239 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (43 мкл, 240 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,3 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,11), -0,008 (9,50), 0,008 (9,19), 0,146 (1,15), 1,664 (1,94), 1,674 (2,46), 1,687 (3,33), 1,700 (4,32), 1,712 (4,95), 1,723 (4,83), 1,737 (3,13), 1,900 (1,11), 1,940 (2,42), 1,965 (1,74), 1,983 (3,29), 2,008 (2,26), 2,016 (2,22), 2,023 (2,46), 2,031 (2,26), 2,040 (2,02), 2,050 (1,74), 2,057 (1,90), 2,073 (13,15), 2,327 (1,11), 2,366 (1,47), 2,523 (4,55), 2,526 (3,92), 2,557 (4,87), 2,571 (4,36), 2,580 (3,52), 2,605 (3,21), 2,616 (5,98), 2,627 (3,33), 2,647 (1,39), 2,659 (2,46), 2,670 (2,30), 2,710 (1,58), 2,895 (7,80), 2,913 (16,00), 2,931 (8,28), 3,367 (0,59), 3,443 (1,27), 3,453 (0,75), 3,477 (2,14), 3,487 (1,58), 3,498 (2,06), 3,506 (2,26), 3,515 (1,90), 3,524 (1,98), 3,533 (1,98), 3,549 (1,19), 3,558 (1,62), 3,568 (0,99), 3,603 (1,74), 3,617 (1,94), 3,636 (1,27), 3,650 (1,39), 3,659 (2,02), 3,671 (3,13), 3,681 (2,34), 3,691 (2,02), 3,704 (2,77), 3,715 (2,77), 3,732 (3,45), 3,749 (4,00), 3,766 (7,92), 3,784 (12,55), 3,801 (8,75), 3,807 (7,49), 3,817 (4,04), 3,826 (4,24), 3,833 (2,77), 3,841 (3,09), 3,851 (1,47), 3,859 (1,47), 3,880 (1,43), 3,913 (1,62), 3,927 (1,94), 3,942 (1,27), 3,962 (1,90), 3,976 (1,90), 3,990 (1,23), 4,005 (1,15), 4,103 (1,19), 4,118 (1,39), 4,131 (1,27), 4,145 (2,30), 4,160 (1,43), 4,173 (1,27), 4,188 (1,15), 4,706 (5,54), 4,717 (6,65), 4,721 (7,29), 4,731 (5,27), 5,254 (1,86), 5,266 (2,06), 5,276 (1,70), 5,287 (1,31), 5,300 (1,47), 5,314 (1,47), 5,323 (1,35), 5,340 (1,50), 5,358 (1,66), 5,370 (1,86), 5,388 (1,70), 5,397 (1,98), 5,407 (1,82), 5,419 (1,23), 5,429 (1,35), 5,443 (1,54), 5,451 (1,58), 5,462 (1,50), 7,060 (5,35), 7,064 (7,29), 7,082 (13,35), 7,086 (14,61), 7,104 (9,23), 7,109 (8,63), 7,198 (6,34), 7,212 (9,74), 7,221 (10,69), 7,229 (8,44), 7,243 (5,54).

Приклад 345

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (73,1 мг, 240 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (118 мг, 311 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (37,2 мг, 287 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 56,0 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

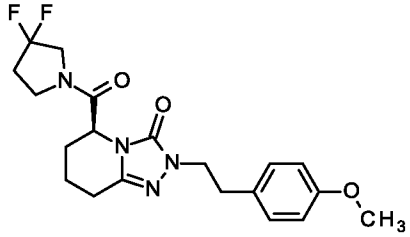
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), 0,146 (1,90), 1,709 (4,36), 1,721 (6,60), 1,735 (5,71), 1,950 (2,35), 1,961 (3,58), 1,974 (3,36), 1,997 (1,79), 2,012 (2,69), 2,032 (3,02), 2,046 (2,24), 2,073 (6,60), 2,327 (2,80), 2,366 (2,35), 2,523 (10,85), 2,564 (4,36), 2,584 (4,92), 2,600 (5,82),

2,613 (6,83), 2,627 (3,36), 2,642 (1,23), 2,656 (2,24), 2,670 (3,58), 2,710 (2,46), 2,900 (6,94), 2,918 (13,87), 2,937 (7,61), 3,788 (6,60), 3,803 (10,74), 3,808 (11,19), 3,822 (5,26), 4,352 (4,03), 4,499 (4,81), 4,513 (7,94), 4,526 (4,70), 4,662 (2,35), 4,694 (2,69), 4,770 (1,12), 4,799 (2,46), 4,830 (2,24), 7,062 (7,16), 7,084 (16,00), 7,106 (10,29), 7,207 (9,40), 7,221 (10,85), 7,228 (9,17), 7,242 (7,05).

Приклад 346

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



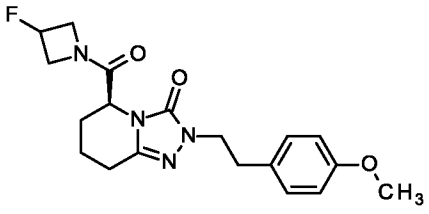
(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (92,0 мг, 290 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (143 мг, 377 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 870 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (49,9 мг, 348 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,6 мг (92 % чистота, 40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,75 хв.; МС (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,58), 1,701 (2,94), 1,713 (4,02), 1,724 (3,77), 1,909 (0,73), 1,957 (1,87), 1,970 (1,77), 1,981 (2,06), 1,995 (2,06), 2,005 (1,63), 2,015 (1,54), 2,031 (1,60), 2,041 (1,55), 2,051 (1,14), 2,066 (1,03), 2,073 (1,41), 2,085 (0,51), 2,328 (0,87), 2,354 (0,71), 2,371 (1,17), 2,403 (1,47), 2,421 (1,42), 2,442 (1,09), 2,523 (4,27), 2,573 (3,78), 2,580 (3,40), 2,596 (2,90), 2,609 (2,10), 2,620 (3,47), 2,631 (1,84), 2,664 (1,65), 2,690 (0,57), 2,710 (0,63), 2,731 (0,98), 2,830 (5,18), 2,849 (10,41), 2,867 (5,46), 2,890 (1,30), 3,519 (15,11), 3,539 (11,03), 3,557 (6,77), 3,659 (1,93), 3,691 (2,71), 3,724 (5,71), 3,743 (6,41), 3,761 (4,83), 3,766 (6,69), 3,787 (4,86), 3,821 (1,36), 3,869 (0,93), 3,887 (1,96), 3,913 (1,36), 3,932 (0,62), 3,956 (0,62), 3,984 (1,22), 3,997 (0,65), 4,013 (0,85), 4,025 (1,11), 4,055 (0,62), 4,119 (0,74), 4,150 (1,12), 4,178 (1,12), 4,208 (0,51), 4,464 (0,46), 4,671 (1,50), 4,687 (2,17), 4,696 (1,57), 4,749 (1,55), 4,758 (1,90), 4,764 (2,10), 4,773 (1,54), 6,826 (13,56), 6,848 (16,00), 7,100 (14,23), 7,121 (12,19).

Приклад 347

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (92,0 мг, 290 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (143 мг, 377 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 870 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (38,8 мг, 348 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,3 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

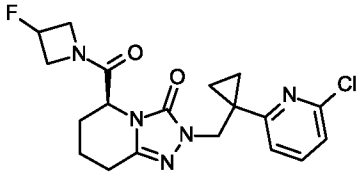
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,49), 0,146 (0,54), 1,717 (7,02), 1,909 (1,85), 1,922 (2,69), 1,934 (2,88), 1,943 (2,71), 1,955 (2,23), 1,977 (2,25), 1,995 (3,16), 2,012 (2,77), 2,029 (1,85), 2,047 (0,94), 2,072 (7,93), 2,327 (0,82), 2,366 (0,75), 2,572 (5,35), 2,594 (3,84), 2,610 (5,84), 2,624 (3,07), 2,639 (1,24), 2,652 (2,00), 2,665 (1,61), 2,710 (0,97), 2,834 (5,71), 2,852 (11,15), 2,871

(6,06), 3,368 (1,09), 3,531 (6,66), 3,751 (6,68), 3,761 (8,12), 3,769 (6,74), 3,780 (4,30), 3,891 (1,38), 3,906 (1,68), 3,935 (1,59), 3,970 (1,85), 3,994 (1,27), 4,138 (0,90), 4,154 (1,01), 4,168 (0,80), 4,225 (2,17), 4,252 (2,10), 4,282 (1,85), 4,293 (1,55), 4,316 (1,82), 4,345 (1,31), 4,384 (0,88), 4,407 (1,31), 4,430 (1,05), 4,450 (6,06), 4,465 (8,68), 4,476 (6,14), 4,498 (1,18), 4,523 (0,71), 4,601 (0,80), 4,616 (0,94), 4,654 (0,90), 4,670 (0,94), 4,680 (0,88), 4,694 (0,69), 5,327 (1,14), 5,387 (1,14), 5,469 (1,18), 5,530 (1,16), 6,827 (13,64), 6,848 (16,00), 7,105 (10,12), 7,121 (8,80).

Приклад 348

(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



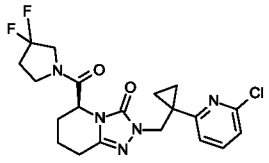
(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 172 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (84,8 мг, 224 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (90 мкл, 520 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (23,0 мг, 206 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 12,1 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,72), -0,008 (6,41), 0,008 (5,61), 0,146 (0,68), 1,107 (0,87), 1,124 (1,74), 1,140 (4,78), 1,166 (16,00), 1,679 (2,92), 1,929 (1,71), 1,991 (1,40), 2,327 (1,21), 2,366 (0,99), 2,523 (5,99), 2,565 (3,94), 2,578 (2,01), 2,594 (0,83), 2,607 (1,33), 2,670 (1,36), 2,690 (0,49), 2,710 (0,99), 3,883 (0,57), 3,914 (1,06), 3,947 (1,18), 3,988 (2,24), 4,033 (3,45), 4,091 (2,73), 4,116 (2,58), 4,129 (1,52), 4,154 (1,90), 4,211 (1,06), 4,227 (1,48), 4,257 (1,21), 4,290 (0,95), 4,310 (0,91), 4,345 (0,49), 4,373 (0,68), 4,410 (0,49), 4,433 (0,68), 4,504 (3,68), 4,623 (0,57), 4,663 (0,53), 5,340 (0,68), 5,401 (0,64), 5,483 (0,61), 5,543 (0,61), 7,243 (5,95), 7,262 (6,60), 7,571 (2,43), 7,578 (2,50), 7,590 (3,30), 7,598 (3,15), 7,699 (1,63), 7,710 (1,78), 7,718 (2,84), 7,729 (2,65), 7,738 (1,33), 7,749 (1,10).

Приклад 349

(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)кар-боніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



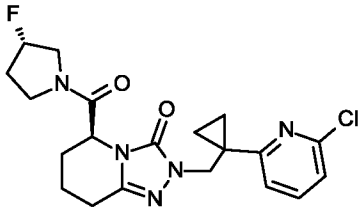
(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 172 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (84,8 мг, 224 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (90 мкл, 520 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (29,6 мг, 206 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,6 мг (26 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,50), -0,008 (14,75), 0,008 (12,25), 0,146 (1,75), 1,110 (3,75), 1,128 (5,00), 1,148 (3,50), 1,168 (16,00), 1,699 (2,25), 1,961 (2,25), 2,327 (4,25), 2,366 (3,25), 2,407 (1,75), 2,523 (15,00), 2,563 (5,25), 2,575 (5,25), 2,617 (1,75), 2,670 (4,50), 2,710 (3,25), 3,533 (3,25), 3,544 (3,25), 3,653 (2,00), 3,687 (2,25), 3,729 (1,50), 3,760 (4,00), 3,787 (2,50), 3,899 (2,00), 3,923 (1,50), 3,941 (1,50), 3,965 (5,50), 4,002 (7,75), 4,130 (6,00), 4,163 (4,75), 4,724 (2,50), 4,796 (2,50), 7,242 (8,75), 7,262 (9,75), 7,569 (7,75), 7,589 (10,25), 7,701 (7,00), 7,721 (11,50), 7,740 (5,00).

Приклад 350

(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]кар-боніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



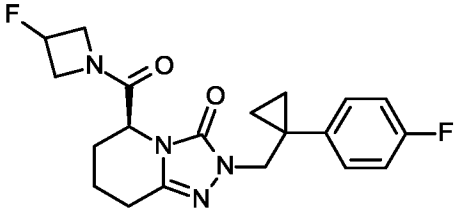
(5S)-2-{[1-(6-хлорпіридин-2-іл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 172 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (84,8 мг, 224 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (90 мкл, 520 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (25,9 мг, 206 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 22,5 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,70), -0,008 (14,64), 0,008 (12,26), 0,146 (1,70), 1,061 (2,04), 1,094 (1,70), 1,108 (4,43), 1,128 (5,45), 1,147 (3,74), 1,167 (12,94), 1,699 (4,43), 1,869 (1,36), 1,997 (2,72), 2,102 (2,04), 2,133 (2,04), 2,261 (1,70), 2,327 (4,43), 2,366 (3,74), 2,395 (0,68), 2,523 (16,00), 2,575 (4,09), 2,620 (1,70), 2,670 (4,77), 2,710 (3,74), 3,233 (1,02), 3,260 (1,70), 3,383 (2,72), 3,453 (1,36), 3,480 (1,70), 3,617 (3,74), 3,642 (3,74), 3,669 (2,38), 3,683 (2,04), 3,703 (2,04), 3,722 (3,40), 3,736 (3,06), 3,764 (3,06), 3,840 (3,74), 3,942 (4,09), 3,958 (3,06), 3,979 (5,45), 3,996 (4,77), 4,122 (4,43), 4,144 (5,79), 4,159 (3,06), 4,182 (4,09), 4,639 (2,04), 4,655 (2,38), 4,665 (1,70), 4,697 (2,38), 4,712 (3,06), 4,722 (2,38), 5,255 (2,04), 5,384 (2,38), 5,506 (1,36), 7,242 (9,53), 7,261 (10,21), 7,344 (0,68), 7,568 (4,09), 7,587 (5,79), 7,602 (6,47), 7,699 (3,74), 7,705 (4,43), 7,719 (5,79), 7,724 (7,49), 7,738 (2,72), 7,744 (3,06).

Приклад 351

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



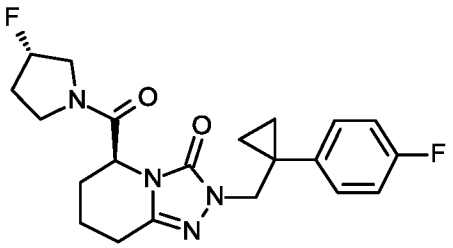
(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 241 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (119 мг, 314 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (32,3 мг, 290 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,8 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,23), -0,008 (16,00), 0,008 (9,89), 0,146 (1,12), 0,767 (3,30), 0,800 (3,41), 0,825 (1,29), 0,995 (7,97), 1,692 (3,30), 1,931 (1,86), 2,327 (1,66), 2,366 (1,35), 2,524 (8,89), 2,571 (2,64), 2,615 (0,92), 2,670 (1,38), 2,710 (1,09), 3,698 (3,56), 3,735 (5,53), 3,830 (2,12), 3,850 (2,01), 3,865 (1,69), 3,886 (1,81), 3,955 (0,95), 4,182 (1,49), 4,212 (1,35), 4,441 (3,27), 4,618 (0,57), 5,310 (0,66), 5,455 (0,66), 7,015 (2,78), 7,035 (5,30), 7,057 (3,07), 7,229 (3,73), 7,243 (4,79), 7,260 (2,72).

Приклад 352

(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



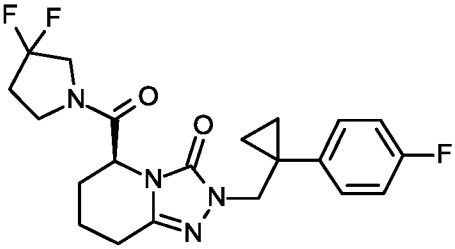
(5S)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 241 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (119 мг, 314 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (36,4 мг, 290 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,6 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,34), -0,008 (16,00), 0,008 (9,57), 0,146 (1,23), 0,723 (1,95), 0,750 (3,55), 0,778 (0,77), 0,811 (3,65), 0,835 (1,80), 0,983 (3,09), 0,998 (8,13), 1,710 (4,06), 1,838 (0,82), 1,873 (1,18), 1,997 (2,83), 2,008 (2,42), 2,019 (2,11), 2,033 (2,01), 2,048 (1,80), 2,073 (1,85), 2,125 (1,34), 2,249 (1,39), 2,327 (1,65), 2,366 (1,18), 2,519 (8,64), 2,524 (7,36), 2,586 (3,09), 2,628 (1,34), 2,669 (1,39), 2,710 (1,03), 3,379 (0,98), 3,389 (1,03), 3,450 (0,77), 3,476 (1,03), 3,486 (0,98), 3,563 (0,77), 3,598 (2,62), 3,616 (2,32), 3,633 (2,26), 3,649 (4,63), 3,659 (4,12), 3,685 (6,07), 3,695 (5,30), 3,732 (1,95), 3,753 (1,44), 3,782 (0,57), 3,818 (3,04), 3,859 (3,76), 3,880 (4,32), 3,895 (2,78), 3,916 (3,09), 4,586 (1,59), 4,595 (1,90), 4,602 (1,95), 4,610 (1,59), 4,644 (2,01), 4,654 (2,11), 4,659 (2,57), 4,668 (1,70), 5,247 (1,44), 5,368 (1,44), 5,491 (1,13), 7,015 (5,66), 7,037 (11,63), 7,058 (6,38), 7,221 (4,73), 7,228 (6,23), 7,234 (6,48), 7,242 (8,95), 7,250 (5,86), 7,257 (4,17), 7,264 (4,22).

Приклад 353

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5RS)-2-{[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 241 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (119 мг, 314 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (41,6 мг, 290 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,1 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

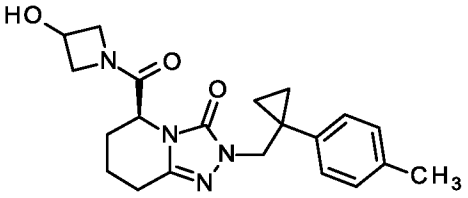
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,60), -0,008 (5,39), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 0,717 (1,43), 0,726 (2,10), 0,753 (4,13), 0,780 (1,04), 0,808 (4,45), 0,833 (2,33), 0,842 (1,75), 0,957 (1,50), 0,966 (1,34), 0,980 (3,94), 0,996 (11,00), 1,013 (3,41), 1,024 (1,20), 1,037 (1,04), 1,649 (1,59), 1,662 (2,05), 1,695 (3,09), 1,705 (3,02), 1,949 (2,90), 1,959 (2,95), 1,974 (3,18), 1,986 (3,07), 2,012 (1,64), 2,021 (1,24), 2,037 (1,08), 2,072 (3,37), 2,327 (0,65), 2,345 (0,81), 2,366 (1,89), 2,385 (1,52), 2,394 (1,68), 2,414 (1,64), 2,434 (1,20), 2,455 (0,71), 2,469 (1,57), 2,568 (3,07), 2,582 (5,12), 2,594 (2,49), 2,612 (1,11), 2,624 (1,78), 2,636 (0,88), 2,670 (0,69), 2,710 (0,71), 3,507 (3,46), 3,526 (5,76), 3,545 (2,88), 3,615 (0,55), 3,648 (2,14), 3,662 (5,37), 3,682 (2,65), 3,699 (7,52), 3,716 (1,41), 3,724 (1,11), 3,738 (3,00), 3,750 (1,54), 3,769 (4,10), 3,787 (1,13), 3,803 (0,55), 3,845 (1,13), 3,870 (8,00),

3,883 (1,54), 3,890 (1,84), 3,906 (5,42), 3,926 (0,76), 3,954 (1,52), 3,968 (0,71), 3,983 (1,06), 3,996 (1,34), 4,024 (0,83), 4,096 (0,85), 4,127 (1,38), 4,154 (1,34), 4,185 (0,55), 4,653 (1,87), 4,667 (2,67), 4,677 (1,84), 4,726 (1,91), 4,735 (2,24), 4,741 (2,58), 4,750 (1,91), 7,014 (7,26), 7,019 (2,61), 7,036 (16,00), 7,058 (9,18), 7,066 (1,08), 7,218 (1,11), 7,226 (9,22), 7,231 (4,54), 7,239 (10,44), 7,247 (8,88), 7,256 (3,53), 7,261 (7,56).

Приклад 354

(5S)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



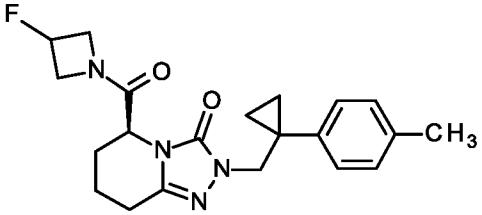
(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 137 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (67,8 мг, 179 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (72 мкл, 410 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (18,1 мг, 165 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,1 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,07), 0,711 (0,96), 0,777 (1,56), 0,802 (0,80), 0,930 (0,49), 0,944 (0,73), 0,969 (2,84), 0,984 (1,24), 0,994 (0,48), 1,681 (1,53), 1,691 (1,56), 1,878 (0,47), 1,903 (1,19), 1,914 (1,15), 1,944 (0,79), 1,954 (0,79), 2,236 (16,00), 2,451 (0,40), 2,565 (1,96), 2,577 (1,01), 2,594 (0,50), 2,607 (0,81), 3,572 (0,54), 3,582 (0,58), 3,606 (1,21), 3,618 (0,65), 3,631 (0,67), 3,643 (0,72), 3,654 (1,10), 3,692 (1,94), 3,730 (1,42), 3,879 (1,86), 3,900 (1,83), 3,915 (1,14), 3,936 (1,03), 3,956 (0,55), 3,968 (0,60), 3,979 (0,65), 3,992 (1,11), 4,009 (0,68), 4,036 (0,52), 4,076 (0,51), 4,092 (0,65), 4,116 (0,47), 4,242 (0,53), 4,261 (0,84), 4,281 (0,54), 4,395 (0,64), 4,410 (1,18), 4,418 (1,24), 4,430 (1,31), 4,440 (1,31), 4,456 (1,31), 4,476 (1,35), 5,779 (1,94), 5,793 (1,32), 7,026 (3,34), 7,045 (5,44), 7,103 (3,59), 7,110 (3,97), 7,123 (2,43), 7,130 (2,29).

Приклад 355

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



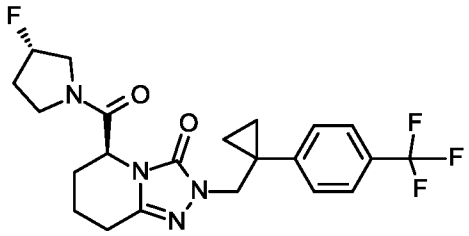
(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 137 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (67,8 мг, 179 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (72 мкл, 410 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (1:1) (18,4 мг, 165 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 17,3 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,15), 0,008 (1,85), 0,734 (1,36), 0,773 (1,76), 0,798 (0,79), 0,926 (0,52), 0,935 (0,45), 0,966 (3,73), 0,982 (1,21), 0,993 (0,45), 1,690 (1,97), 1,931 (1,03), 1,967 (0,82), 1,982 (0,70), 2,002 (0,48), 2,234 (16,00), 2,327 (0,70), 2,366 (0,52), 2,523 (3,12), 2,570 (1,58), 2,614 (0,58), 2,669 (0,76), 2,709 (0,55), 3,693 (1,12), 3,735 (1,61), 3,874 (2,30), 3,911 (1,61), 3,957 (0,58), 4,187 (0,67), 4,213 (0,70), 4,243 (0,52), 4,255 (0,55), 4,282 (0,67), 4,429 (1,52), 4,443 (2,30), 4,455 (1,55), 7,025 (2,88), 7,044 (4,61), 7,109 (3,64), 7,124 (2,42).

Приклад 356

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



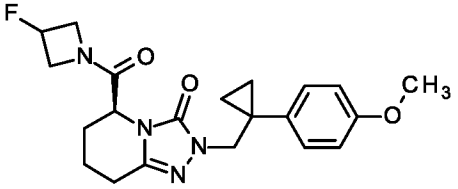
(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (57,4 мг, 151 мкмоль) закладали у ТГФ (1,4 мл), а потім додавали HBTU (74,2 мг, 196 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (79 мкл, 450 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (1:1) (22,7 мг, 181 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,5 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,94 хв.; МС (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,70), -0,008 (16,00), 0,146 (1,70), 0,858 (2,30), 0,939 (1,53), 1,112 (4,68), 1,709 (1,79), 1,871 (0,51), 1,999 (1,28), 2,073 (1,45), 2,251 (0,60), 2,327 (2,64), 2,366 (2,21), 2,589 (1,45), 2,669 (2,81), 2,710 (2,30), 3,491 (0,51), 3,592 (1,45), 3,615 (1,19), 3,688 (0,94), 3,707 (1,02), 3,732 (0,85), 3,763 (1,45), 3,799 (2,21), 3,807 (2,04), 3,920 (1,62), 3,935 (1,87), 3,957 (1,11), 3,971 (1,19), 4,607 (0,77), 4,665 (1,11), 5,247 (0,68), 5,380 (0,68), 5,492 (0,51), 7,430 (2,81), 7,449 (3,66), 7,571 (4,77), 7,592 (3,66).

Приклад 357

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



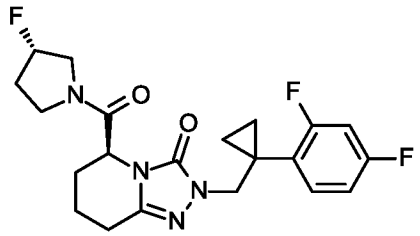
(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (93,2 мг, чистота 50 %, 136 мкмоль) закладали у ТГФ (1,2 мл), а потім додавали HBTU (134 мг, 353 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 810 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (18,2 мг, 163 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,1 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,69), -0,008 (6,04), 0,008 (5,43), 0,147 (0,65), 0,705 (0,82), 0,742 (1,16), 0,938 (2,29), 1,696 (1,21), 1,934 (0,65), 2,072 (0,73), 2,328 (1,55), 2,366 (0,99), 2,523 (4,36), 2,670 (1,38), 2,710 (0,99), 3,674 (0,60), 3,700 (16,00), 3,834 (1,29), 3,869 (1,08), 4,281 (0,47), 4,426 (0,95), 4,440 (1,51), 4,451 (0,99), 6,775 (2,20), 6,796 (2,46), 7,131 (1,73), 7,146 (1,60).

Приклад 358

(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



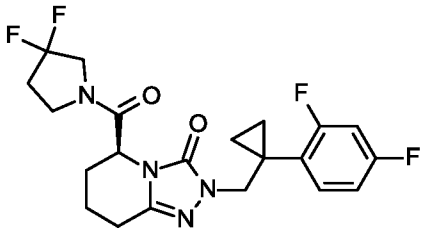
(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (78,0 мг, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (110 мг, 290 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (28,0 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,3 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,52 хв.; МС (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (12,28), 0,146 (1,76), 0,732 (2,71), 0,765 (2,65), 1,001 (5,42), 1,690 (2,08), 1,995 (1,26), 2,073 (1,39), 2,327 (2,65), 2,366 (1,45), 2,669 (2,83), 2,710 (1,76), 3,606 (2,20), 3,632 (2,65), 3,700 (1,76), 3,805 (3,15), 3,823 (1,95), 3,859 (1,45), 4,626 (1,26), 6,910 (2,08), 7,112 (1,76), 7,134 (1,83).

Приклад 359

(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



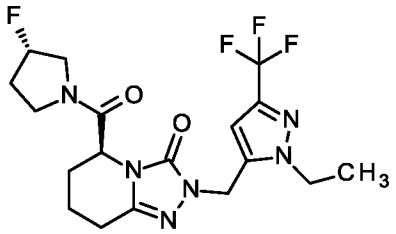
(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (78,0 мг, чистота 100 %, 223 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (110 мг, 290 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (32,1 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,2 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,72), -0,008 (16,00), 0,008 (12,30), 0,146 (1,63), 0,712 (1,03), 0,735 (3,44), 0,764 (3,78), 0,788 (1,12), 1,001 (7,83), 1,679 (1,81), 1,969 (1,63), 2,073 (8,09), 2,327 (2,41), 2,366 (2,67), 2,431 (1,20), 2,523 (9,29), 2,591 (1,20), 2,670 (2,49), 2,710 (2,24), 3,493 (1,63), 3,512 (3,10), 3,530 (1,55), 3,604 (1,89), 3,613 (1,72), 3,640 (2,92), 3,649 (2,58), 3,670 (1,20), 3,719 (1,38), 3,731 (1,03), 3,752 (1,46), 3,808 (2,41), 3,819 (2,32), 3,844 (2,15), 3,855 (2,15), 3,946 (0,77), 3,986 (0,69), 4,106 (0,69), 4,138 (0,60), 4,634 (1,29), 4,707 (1,29), 6,889 (1,03), 6,910 (2,24), 6,924 (1,12), 7,085 (1,20), 7,091 (1,20), 7,112 (1,89), 7,134 (1,81), 7,150 (2,06), 7,171 (1,98), 7,189 (0,77).

Приклад 360

(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



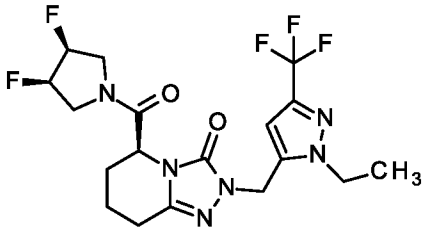
(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гекса-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (99,9 мг, чистота 91 %, 254 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 330 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (1:1) (38,2 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,2 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,39 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,11), 0,008 (1,84), 1,352 (7,67), 1,370 (16,00), 1,387 (7,75), 1,716 (2,42), 1,729 (2,81), 1,739 (2,10), 1,863 (0,55), 1,874 (0,50), 1,897 (0,67), 1,968 (0,55), 2,002 (0,92), 2,011 (1,11), 2,038 (0,79), 2,054 (1,06), 2,064 (1,33), 2,073 (5,60), 2,084 (1,60), 2,099 (1,51), 2,134 (1,15), 2,170 (0,42), 2,218 (0,70), 2,239 (0,78), 2,267 (0,94), 2,327 (0,51), 2,366 (0,50), 2,565 (1,79), 2,581 (1,33), 2,608 (2,16), 2,650 (0,82), 2,664 (0,58), 2,669 (0,55), 2,710 (0,51), 3,269 (0,51), 3,287 (0,87), 3,343 (0,65), 3,356 (0,58), 3,365 (0,60), 3,392 (0,70), 3,401 (0,73), 3,454 (0,51), 3,463 (0,55), 3,490 (0,74), 3,498 (0,72), 3,623 (1,74), 3,635 (1,32), 3,652 (1,93), 3,662 (1,55), 3,677 (1,11), 3,685 (1,06), 3,721 (1,60), 3,744 (1,68), 3,768 (1,41), 3,776 (1,09), 3,785 (1,18), 3,854 (2,16), 4,186 (2,45), 4,204 (7,35), 4,222 (7,28), 4,240 (2,37), 4,665 (1,06), 4,674 (1,28), 4,681 (1,40), 4,690 (1,09), 4,723 (1,42), 4,732 (1,58), 4,739 (1,87), 4,747 (2,37), 4,787 (10,29), 4,792 (7,03), 4,796 (7,44), 4,835 (0,85), 5,257 (1,08), 5,389 (1,47), 5,511 (0,79), 6,626 (7,19).

Приклад 361

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагід-ро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (99,9 мг, чистота 91 %, 254 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 330 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (43,7 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,8 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

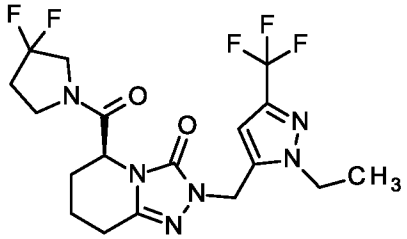
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (3,10), 1,244 (0,66), 1,259 (0,70), 1,274 (0,45), 1,351 (7,19), 1,369 (14,93), 1,387 (7,30), 1,669 (1,28), 1,705 (1,30), 1,717 (1,51), 1,726 (1,67), 1,921 (0,54), 1,956 (1,24), 2,002 (1,57), 2,026 (0,97), 2,036 (1,10), 2,044 (1,18), 2,051 (1,10), 2,060 (0,95), 2,071 (0,85), 2,079 (0,97), 2,086 (0,81), 2,327 (0,64), 2,366 (0,85), 2,524 (2,40), 2,566 (2,56), 2,576 (1,78), 2,591 (2,40), 2,603 (3,14), 2,615 (1,76), 2,634 (0,68), 2,645 (1,07), 2,670 (0,79), 2,710 (0,91), 3,484 (2,25), 3,505 (1,69), 3,515 (1,65), 3,524 (1,36), 3,533 (1,30), 3,557 (0,83), 3,566 (1,01), 3,610 (0,97), 3,623 (1,05), 3,643 (0,70), 3,656 (0,76), 3,666 (0,99), 3,679 (1,80), 3,690 (1,16), 3,699 (1,10), 3,712 (1,51), 3,724 (1,36), 3,743 (1,07), 3,755 (1,10), 3,775 (0,89), 3,789 (0,60), 3,865 (0,79), 3,902

(0,60), 3,928 (0,79), 3,941 (0,89), 3,956 (0,58), 3,977 (0,91), 3,991 (0,91), 4,005 (0,62), 4,020 (0,52), 4,128 (0,54), 4,143 (0,62), 4,156 (0,68), 4,169 (1,07), 4,185 (2,79), 4,204 (7,26), 4,222 (7,15), 4,240 (2,40), 4,751 (1,01), 4,767 (2,34), 4,791 (16,00), 4,798 (7,81), 4,838 (0,79), 5,254 (0,87), 5,265 (0,87), 5,274 (1,01), 5,284 (0,97), 5,296 (0,64), 5,311 (0,60), 5,329 (0,74), 5,337 (0,74), 5,351 (0,77), 5,364 (0,74), 5,374 (1,01), 5,387 (1,12), 5,398 (0,87), 5,406 (0,89), 5,427 (0,60), 5,440 (0,62), 5,458 (0,74), 5,472 (0,74), 5,480 (0,77), 5,494 (0,60), 6,619 (5,44), 6,624 (6,20).

Приклад 362

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



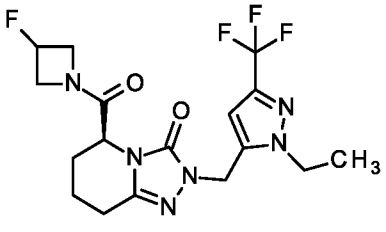
(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (99,9 мг, чистота 91 %, 254 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 330 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (43,7 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,8 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,74), 0,008 (1,80), 1,350 (7,76), 1,368 (16,00), 1,386 (7,57), 1,685 (0,98), 1,701 (1,16), 1,714 (1,30), 1,722 (1,30), 1,971 (1,06), 1,984 (1,07), 1,995 (1,23), 2,020 (0,91), 2,030 (0,86), 2,039 (0,91), 2,046 (0,91), 2,056 (0,86), 2,066 (0,68), 2,074 (0,66), 2,082 (0,58), 2,327 (0,54), 2,366 (0,66), 2,379 (0,73), 2,408 (0,88), 2,429 (0,89), 2,563 (2,10), 2,572 (2,36), 2,587 (2,57), 2,604 (2,36), 2,615 (1,11), 2,646 (0,69), 2,670 (0,52), 2,710 (0,45), 3,368 (1,56), 3,527 (1,26), 3,546 (1,89), 3,562 (0,89), 3,568 (0,88), 3,666 (0,91), 3,700 (1,05), 3,731 (0,76), 3,762 (1,37), 3,782 (0,84), 3,793 (1,22), 3,808 (1,07), 3,826 (0,73), 3,889 (0,49), 3,907 (1,08), 3,926 (0,62), 3,934 (0,74), 3,992 (0,69), 4,021 (0,49), 4,034 (0,60), 4,141 (0,43), 4,186 (2,33), 4,204 (6,79), 4,222 (6,20), 4,240 (1,95), 4,731 (0,93), 4,746 (1,32), 4,791 (6,98), 4,797 (8,50), 4,815 (1,25), 4,820 (1,29), 4,830 (0,96), 4,836 (0,88), 6,622 (6,40).

Приклад 363

(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[1-етил-3-(трифторметил)-1H-піразол-5-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (99,9 мг, чистота 91 %, 254 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 330 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (33,9 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,6 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

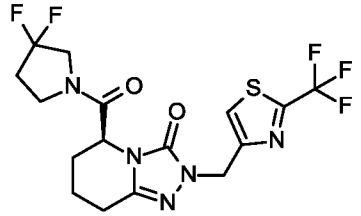
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,83), -0,008 (6,74), 0,008 (7,66), 0,146 (0,87),

1,349 (7,70), 1,366 (16,00), 1,384 (8,39), 1,708 (3,48), 1,948 (1,60), 2,022 (1,47), 2,072 (0,69), 2,327 (1,24), 2,366 (1,70), 2,522 (4,08), 2,526 (3,26), 2,580 (3,62), 2,594 (4,58), 2,607 (2,34), 2,622 (1,01), 2,637 (1,51), 2,650 (0,73), 2,665 (1,28), 2,670 (1,60), 2,710 (1,93), 3,922 (1,05), 3,951 (0,96), 3,985 (1,15), 4,008 (0,69), 4,155 (0,64), 4,185 (2,89), 4,203 (7,70), 4,220 (7,89), 4,239 (3,21), 4,257 (1,47), 4,281 (1,19), 4,311 (0,92), 4,346 (0,73), 4,391 (0,73), 4,429 (0,50), 4,455 (0,69), 4,517 (2,70), 4,529 (4,17), 4,541 (2,57), 4,568 (0,60), 4,624 (0,50), 4,636 (0,60), 4,673 (0,55), 4,691 (0,60), 4,715 (0,50), 4,795 (15,08), 5,351 (0,73), 5,403 (0,69), 5,493 (0,69), 5,546 (0,64), 6,632 (7,61).

Приклад 364

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



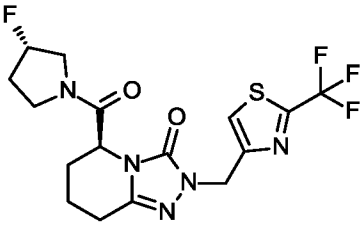
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 144 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (70,8 мг, 187 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (75 мкл, 430 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (24,7 мг, 172 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 12,0 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,35), -0,008 (11,66), 0,008 (10,84), 0,146 (1,41), 1,236 (0,59), 1,684 (2,05), 1,733 (2,64), 1,986 (2,23), 2,001 (2,23), 2,012 (2,58), 2,035 (1,99), 2,045 (1,82), 2,054 (1,93), 2,061 (1,93), 2,073 (3,69), 2,081 (1,41), 2,089 (1,41), 2,097 (1,29), 2,327 (1,23), 2,366 (1,99), 2,381 (1,47), 2,410 (1,76), 2,430 (1,64), 2,451 (1,11), 2,573 (6,33), 2,583 (5,16), 2,598 (5,74), 2,612 (5,63), 2,625 (2,99), 2,642 (1,35), 2,654 (1,88), 2,669 (2,17), 2,710 (1,88), 3,538 (2,70), 3,550 (3,69), 3,558 (3,93), 3,568 (2,29), 3,577 (2,17), 3,637 (0,76), 3,670 (2,34), 3,704 (2,75), 3,741 (1,93), 3,774 (3,22), 3,789 (1,99), 3,797 (1,82), 3,807 (3,46), 3,814 (3,05), 3,833 (1,35), 3,895 (1,29), 3,914 (2,64), 3,932 (1,52), 3,940 (1,93), 3,958 (0,94), 3,971 (0,82), 4,000 (1,64), 4,013 (0,94), 4,028 (1,17), 4,042 (1,58), 4,070 (0,88), 4,151 (1,00), 4,182 (1,52), 4,208 (1,47), 4,238 (0,70), 4,758 (2,11), 4,772 (2,93), 4,782 (2,17), 4,831 (2,23), 4,846 (2,87), 4,856 (2,17), 4,957 (2,23), 4,997 (14,01), 5,011 (16,00), 5,051 (2,70), 7,889 (14,07).

Приклад 365

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 287 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (142 мг, 373 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 860 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (43,3 мг, 345 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 28,0 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

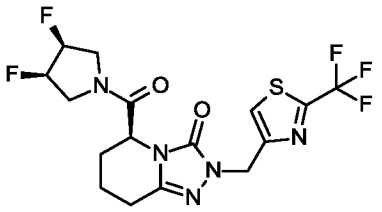
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,39), 0,008 (6,48), 0,146 (0,77),

1,717 (2,91), 1,727 (4,25), 1,740 (5,22), 1,880 (0,95), 1,890 (0,97), 1,913 (1,23), 1,968 (0,71), 1,994 (1,54), 2,003 (1,43), 2,029 (2,36), 2,086 (3,06), 2,105 (3,66), 2,122 (2,23), 2,137 (2,42), 2,172 (0,75), 2,220 (1,37), 2,240 (1,39), 2,270 (1,85), 2,327 (0,93), 2,366 (0,84), 2,525 (2,78), 2,567 (2,80), 2,577 (3,33), 2,593 (2,73), 2,616 (4,25), 2,659 (1,70), 2,669 (1,48), 2,710 (0,86), 3,274 (1,26), 3,348 (1,26), 3,362 (1,15), 3,370 (1,19), 3,397 (1,34), 3,406 (1,34), 3,459 (0,97), 3,468 (1,04), 3,495 (1,39), 3,504 (1,34), 3,614 (0,90), 3,638 (3,94), 3,657 (4,08), 3,665 (2,84), 3,683 (2,51), 3,698 (1,81), 3,729 (2,27), 3,749 (3,24), 3,774 (2,60), 3,793 (2,12), 3,825 (0,51), 3,862 (4,19), 4,691 (1,98), 4,700 (2,45), 4,707 (2,60), 4,716 (2,03), 4,748 (2,58), 4,757 (3,02), 4,763 (3,37), 4,772 (2,45), 4,953 (2,95), 4,993 (16,00), 5,011 (10,53), 5,050 (1,98), 5,258 (2,01), 5,384 (2,73), 5,390 (2,80), 5,517 (1,48), 5,944 (0,64), 7,887 (12,65).

Приклад 366

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



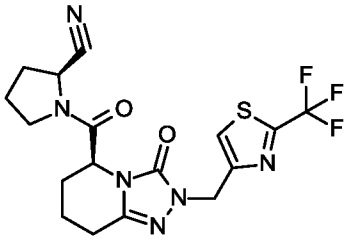
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 287 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (142 мг, 373 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 860 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (49,5 мг, 345 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,0 мг (20 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,41), 0,008 (9,40), 0,146 (1,23), 1,673 (1,94), 1,739 (2,42), 1,972 (1,83), 2,017 (2,39), 2,041 (1,53), 2,051 (1,72), 2,058 (1,90), 2,066 (1,79), 2,086 (1,34), 2,094 (1,49), 2,102 (1,27), 2,327 (1,31), 2,366 (1,34), 2,523 (4,21), 2,566 (3,10), 2,577 (3,84), 2,600 (3,92), 2,612 (5,22), 2,624 (3,02), 2,642 (1,08), 2,654 (1,75), 2,669 (1,94), 2,710 (1,49), 3,457 (1,01), 3,482 (1,16), 3,490 (1,94), 3,501 (1,42), 3,512 (1,49), 3,522 (1,53), 3,535 (1,75), 3,545 (1,94), 3,554 (1,12), 3,577 (1,23), 3,616 (1,31), 3,630 (1,49), 3,650 (0,86), 3,663 (1,08), 3,672 (1,38), 3,687 (2,35), 3,702 (2,01), 3,720 (2,09), 3,735 (2,05), 3,752 (1,60), 3,765 (1,75), 3,785 (1,34), 3,799 (0,82), 3,873 (1,27), 3,909 (0,97), 3,932 (1,31), 3,946 (1,45), 3,961 (0,86), 3,981 (1,31), 3,995 (1,34), 4,010 (0,86), 4,024 (0,75), 4,135 (0,90), 4,150 (0,97), 4,164 (0,97), 4,178 (1,57), 4,191 (1,12), 4,204 (1,01), 4,220 (0,90), 4,807 (5,48), 4,957 (2,50), 4,997 (16,00), 5,008 (8,80), 5,013 (9,10), 5,054 (1,60), 5,255 (1,31), 5,266 (1,34), 5,277 (1,57), 5,286 (1,27), 5,297 (1,01), 5,331 (1,16), 5,338 (1,08), 5,352 (1,27), 5,366 (1,08), 5,377 (1,60), 5,389 (1,72), 5,408 (1,49), 5,429 (0,97), 5,474 (1,16), 5,482 (1,23), 5,496 (0,97), 7,880 (8,13), 7,889 (9,14).

Приклад 367

(2S)-1-{[(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-карбонітрил



(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 144 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (70,8 мг, 187 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (75 мкл, 430 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (2S)-піролідин-2-карбонітрилу (22,8 мг, 172 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом

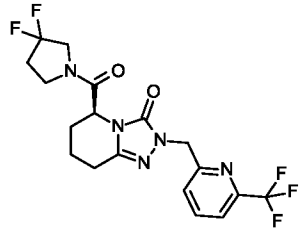
препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 20,0 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,78), -0,008 (6,45), 0,008 (6,32), 0,146 (0,70), 1,245 (0,52), 1,260 (0,70), 1,396 (0,83), 1,665 (1,66), 1,791 (2,18), 1,805 (1,66), 2,048 (6,84), 2,061 (8,33), 2,080 (8,28), 2,096 (4,45), 2,107 (3,27), 2,117 (3,57), 2,138 (3,05), 2,152 (4,23), 2,163 (3,40), 2,178 (1,44), 2,187 (1,92), 2,207 (4,10), 2,219 (1,40), 2,226 (3,88), 2,238 (2,44), 2,246 (1,35), 2,258 (1,96), 2,278 (0,78), 2,328 (1,57), 2,366 (1,61), 2,523 (3,97), 2,574 (3,62), 2,589 (3,10), 2,600 (3,36), 2,614 (2,57), 2,632 (2,40), 2,644 (4,40), 2,657 (2,66), 2,674 (2,27), 2,686 (1,79), 2,710 (1,79), 3,512 (0,39), 3,679 (6,67), 3,696 (13,47), 3,712 (6,63), 4,788 (4,80), 4,799 (5,06), 4,809 (5,84), 4,819 (6,37), 4,824 (5,01), 4,830 (5,32), 4,839 (3,71), 4,964 (1,40), 5,004 (16,00), 5,010 (15,83), 5,051 (1,35), 7,880 (13,34).

Приклад 368

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



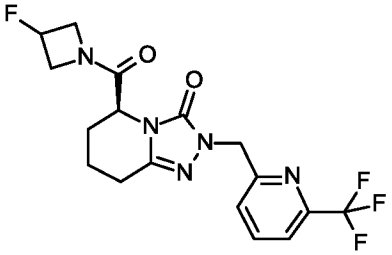
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (63,9 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (92,0 мг, 243 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (98 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (32,2 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,5 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,90), -0,008 (8,08), 0,008 (7,97), 0,146 (0,87), 1,695 (1,03), 1,753 (1,26), 1,916 (0,49), 1,981 (0,72), 2,037 (1,38), 2,328 (1,10), 2,366 (1,33), 2,384 (0,82), 2,411 (1,00), 2,431 (0,97), 2,570 (2,74), 2,584 (2,10), 2,594 (2,21), 2,609 (2,18), 2,628 (2,23), 2,669 (1,92), 2,710 (1,00), 3,546 (1,15), 3,557 (1,62), 3,566 (1,72), 3,576 (1,05), 3,585 (0,95), 3,678 (1,08), 3,712 (1,28), 3,749 (0,85), 3,783 (1,44), 3,795 (0,95), 3,821 (1,56), 3,840 (0,56), 3,899 (0,54), 3,918 (1,23), 3,944 (0,87), 3,977 (0,41), 4,006 (0,79), 4,049 (0,69), 4,076 (0,41), 4,156 (0,49), 4,188 (0,74), 4,213 (0,67), 4,788 (1,00), 4,803 (1,41), 4,812 (0,97), 4,859 (0,97), 4,874 (1,41), 4,884 (0,95), 5,012 (16,00), 7,404 (3,54), 7,424 (3,67), 7,829 (4,00), 7,848 (4,72), 8,081 (2,38), 8,101 (4,18), 8,121 (2,05).

Приклад 369

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (63,9 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (92,0 мг, 243 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (98 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (25,0 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно N,N-діізопропілетиламін (30 мкл, 171 мкмоль) і гідрохлорид 3-

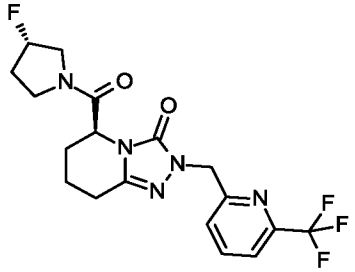
фторазетидину (10,0 мг, 90 мкмоль) додавали і протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,67 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [млн.ч.]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,08), 0,146 (0,62), 1,689 (1,49), 1,699 (2,17), 1,723 (3,40), 1,733 (3,51), 1,989 (2,24), 2,001 (2,24), 2,050 (1,98), 2,073 (2,86), 2,327 (0,73), 2,366 (0,61), 2,559 (2,89), 2,577 (2,84), 2,603 (3,43), 2,617 (5,09), 2,630 (2,65), 2,647 (0,99), 2,660 (1,92), 2,670 (1,45), 2,710 (0,69), 3,910 (0,73), 3,936 (1,52), 3,965 (1,55), 3,997 (1,55), 4,026 (0,88), 4,166 (0,65), 4,180 (0,75), 4,194 (0,62), 4,231 (1,23), 4,245 (1,23), 4,281 (1,49), 4,312 (1,53), 4,344 (0,86), 4,371 (1,52), 4,396 (1,02), 4,431 (0,73), 4,460 (0,93), 4,516 (0,70), 4,530 (0,83), 4,572 (4,49), 4,586 (6,34), 4,598 (4,31), 4,637 (0,69), 4,654 (0,77), 4,688 (0,73), 4,705 (0,73), 4,730 (0,59), 5,015 (16,00), 5,354 (0,97), 5,405 (0,94), 5,497 (0,96), 5,548 (0,96), 6,957 (0,24), 7,086 (0,29), 7,213 (0,26), 7,419 (6,28), 7,439 (6,67), 7,827 (6,31), 7,847 (7,44), 8,079 (3,43), 8,099 (6,16), 8,118 (2,92), 9,029 (0,16), 9,156 (0,19).

Приклад 370

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



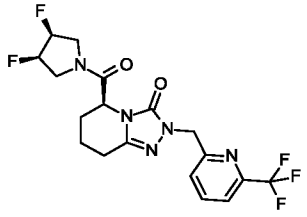
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (63,9 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (92,0 мг, 243 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (98 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (28,1 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали N,N-діізопропілетиламін (30 мкл, 171 мкмоль) і гідрохлорид 3-фторазетидину (10,0 мг, 90 мкмоль) і перемішували протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,8 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,69 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,00), -0,008 (8,75), 0,008 (7,10), 0,146 (0,96), 1,751 (2,34), 1,901 (0,50), 1,941 (0,73), 2,006 (0,58), 2,063 (1,27), 2,073 (2,26), 2,086 (1,61), 2,106 (1,76), 2,121 (1,61), 2,271 (0,96), 2,327 (1,27), 2,366 (1,50), 2,524 (2,92), 2,562 (1,84), 2,578 (1,46), 2,588 (1,61), 2,603 (1,34), 2,630 (2,30), 2,670 (1,88), 2,710 (1,42), 3,356 (0,54), 3,377 (0,58), 3,404 (0,61), 3,413 (0,65), 3,476 (0,50), 3,502 (0,73), 3,511 (0,65), 3,616 (0,50), 3,641 (2,34), 3,659 (1,76), 3,684 (1,34), 3,705 (0,88), 3,739 (1,34), 3,758 (1,53), 3,782 (1,34), 3,801 (1,04), 3,867 (2,07), 4,715 (1,04), 4,725 (1,30), 4,732 (1,34), 4,740 (1,00), 4,773 (1,34), 4,782 (1,46), 4,788 (1,73), 4,796 (1,27), 5,008 (16,00), 5,261 (1,00), 5,384 (1,34), 5,392 (1,34), 5,514 (0,77), 7,405 (3,84), 7,425 (4,14), 7,828 (4,37), 7,848 (5,06), 8,081 (2,76), 8,101 (4,95), 8,121 (2,34).

Приклад 371

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-

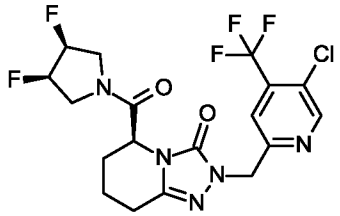
азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (63,9 мг, 187 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (92,0 мг, 243 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (98 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (32,2 мг, 224 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,4 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,151 (0,30), -0,010 (2,83), 0,006 (2,53), 0,144 (0,31), 1,680 (0,68), 1,757 (16,00), 1,994 (0,65), 2,041 (1,03), 2,072 (3,14), 2,084 (0,76), 2,327 (0,35), 2,365 (0,46), 2,560 (0,94), 2,575 (0,99), 2,586 (1,23), 2,597 (0,93), 2,612 (1,29), 2,624 (1,74), 2,637 (1,02), 2,668 (0,83), 2,709 (0,47), 3,461 (0,31), 3,496 (0,66), 3,518 (0,57), 3,527 (0,57), 3,551 (0,57), 3,581 (0,40), 3,624 (0,44), 3,638 (0,51), 3,679 (0,48), 3,694 (0,89), 3,709 (0,66), 3,727 (0,71), 3,741 (0,69), 3,760 (0,58), 3,772 (0,56), 3,876 (0,42), 3,938 (0,41), 3,952 (0,47), 3,988 (0,46), 4,002 (0,46), 4,180 (0,57), 4,207 (0,37), 4,611 (2,51), 4,833 (2,42), 5,010 (9,06), 5,276 (0,52), 5,409 (0,53), 5,457 (0,44), 7,401 (2,26), 7,421 (2,43), 7,827 (2,30), 7,846 (2,69), 8,081 (1,33), 8,100 (2,38), 8,120 (1,12).

Приклад 372

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролі-дин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



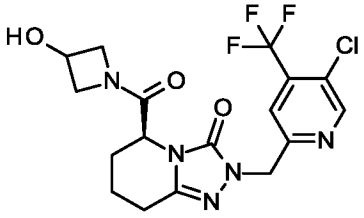
(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 186 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,6 мг, 242 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (97 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (32,0 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,4 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,41), -0,008 (3,04), 0,008 (3,60), 1,175 (0,45), 1,669 (1,31), 1,737 (1,59), 1,988 (1,92), 2,028 (1,81), 2,073 (10,98), 2,327 (1,40), 2,366 (0,71), 2,569 (2,50), 2,579 (1,72), 2,593 (2,39), 2,607 (3,34), 2,619 (1,90), 2,649 (1,21), 2,670 (1,51), 2,690 (1,53), 2,710 (0,73), 3,490 (1,03), 3,512 (1,31), 3,554 (0,93), 3,616 (0,86), 3,629 (0,95), 3,672 (1,55), 3,685 (1,90), 3,705 (1,36), 3,719 (1,42), 3,750 (1,21), 3,771 (0,95), 3,869 (0,88), 3,930 (0,90), 3,943 (0,99), 3,979 (0,97), 3,993 (0,84), 4,008 (0,60), 4,021 (0,67), 4,147 (0,67), 4,173 (1,01), 4,187 (0,75), 4,200 (0,62), 4,215 (0,65), 4,810 (2,63), 4,825 (3,36), 4,835 (2,28), 5,040 (16,00), 5,274 (1,01), 5,351 (0,82), 5,388 (1,03), 5,455 (0,82), 7,718 (9,09), 8,901 (8,66).

Приклад 373

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)кар-боніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 186 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,6 мг, 242 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (97 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали

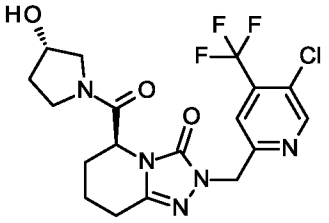
гідрохлорид азетидин-3-олу (24,4 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,0 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,32), -0,008 (11,98), 0,008 (10,40), 0,146 (1,38), 1,725 (2,70), 1,919 (1,25), 1,953 (2,77), 2,005 (1,78), 2,015 (1,98), 2,327 (2,50), 2,366 (2,44), 2,523 (9,02), 2,569 (2,30), 2,581 (2,57), 2,594 (4,48), 2,606 (2,44), 2,624 (1,12), 2,636 (1,65), 2,669 (2,63), 2,710 (2,57), 3,606 (1,65), 3,627 (2,90), 3,652 (1,65), 3,663 (1,51), 3,934 (1,65), 3,947 (1,98), 4,021 (2,44), 4,042 (3,29), 4,066 (1,45), 4,091 (1,25), 4,107 (1,58), 4,131 (1,25), 4,349 (1,19), 4,366 (2,04), 4,386 (1,51), 4,495 (4,08), 4,509 (4,48), 4,531 (4,67), 4,546 (4,41), 5,037 (16,00), 5,802 (4,94), 7,731 (14,22), 8,898 (5,99).

Приклад 374

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



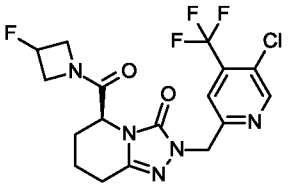
(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 186 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,6 мг, 242 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (97 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (27,6 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 47,2 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,22 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,73), -0,008 (6,82), 0,008 (5,51), 0,146 (0,70), 1,406 (0,61), 1,739 (3,21), 1,848 (1,56), 1,858 (2,05), 1,879 (2,11), 1,973 (2,36), 1,983 (2,48), 1,995 (3,00), 2,006 (3,18), 2,017 (2,69), 2,068 (1,68), 2,327 (1,38), 2,366 (1,01), 2,523 (5,84), 2,605 (4,10), 2,647 (1,71), 2,669 (1,65), 2,709 (1,13), 2,874 (0,92), 3,201 (1,01), 3,232 (1,44), 3,342 (2,63), 3,368 (3,24), 3,386 (2,36), 3,421 (0,92), 3,431 (0,89), 3,453 (1,62), 3,482 (1,53), 3,549 (1,25), 3,564 (2,17), 3,573 (2,39), 3,588 (1,71), 3,654 (1,96), 3,680 (1,47), 3,697 (0,49), 3,755 (0,92), 4,268 (1,99), 4,360 (2,02), 4,704 (1,16), 4,713 (1,25), 4,720 (1,44), 4,727 (1,10), 4,756 (2,23), 4,762 (1,87), 4,826 (1,22), 4,953 (4,10), 4,961 (3,46), 5,034 (16,00), 5,073 (5,54), 5,082 (5,38), 7,714 (6,70), 7,720 (8,08), 8,902 (11,96).

Приклад 375

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбо-ніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 186 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,6 мг, 242 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (97 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (24,9 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,0 мг

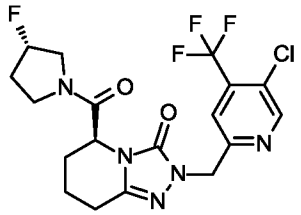
(52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,64), -0,008 (6,01), 0,008 (5,20), 0,146 (0,71), 1,691 (1,93), 1,715 (3,51), 1,970 (1,70), 2,038 (1,49), 2,327 (1,08), 2,366 (0,53), 2,560 (2,77), 2,585 (3,14), 2,598 (4,47), 2,612 (2,34), 2,628 (0,96), 2,641 (1,56), 2,669 (1,24), 2,710 (0,66), 3,908 (0,99), 3,937 (1,21), 3,999 (1,08), 4,174 (0,64), 4,211 (1,05), 4,226 (1,12), 4,259 (1,10), 4,278 (1,21), 4,305 (1,15), 4,335 (0,64), 4,365 (1,17), 4,392 (0,76), 4,431 (0,57), 4,455 (0,71), 4,522 (0,64), 4,557 (2,73), 4,569 (4,40), 4,581 (2,84), 4,639 (0,60), 4,677 (0,60), 5,044 (16,00), 5,355 (0,71), 5,402 (0,73), 5,498 (0,76), 5,546 (0,76), 7,737 (10,15), 8,891 (4,17), 8,902 (4,15).

Приклад 376

(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



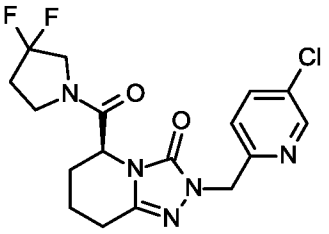
(5S)-2-{[5-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 186 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,6 мг, 242 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (97 мкл, 560 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (28,0 мг, 223 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 50,3 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,07), -0,008 (10,68), 0,008 (7,72), 0,146 (1,11), 1,736 (2,73), 1,929 (0,59), 2,006 (2,25), 2,017 (2,00), 2,073 (4,25), 2,087 (2,03), 2,106 (2,07), 2,137 (1,59), 2,255 (1,15), 2,327 (1,59), 2,366 (1,22), 2,523 (5,73), 2,567 (2,44), 2,583 (1,81), 2,597 (2,11), 2,608 (3,55), 2,620 (2,18), 2,650 (1,33), 2,665 (1,81), 2,670 (1,92), 2,709 (1,33), 3,352 (1,37), 3,371 (1,33), 3,398 (1,00), 3,468 (0,67), 3,495 (1,18), 3,504 (1,22), 3,525 (1,52), 3,554 (1,37), 3,593 (1,92), 3,628 (1,26), 3,652 (1,63), 3,686 (1,15), 3,725 (1,22), 3,747 (1,52), 3,776 (1,29), 3,856 (1,66), 3,920 (0,55), 3,943 (1,03), 3,985 (0,52), 4,009 (0,55), 4,705 (0,85), 4,714 (0,96), 4,721 (1,03), 4,730 (0,78), 4,764 (1,07), 4,779 (1,22), 4,788 (0,92), 4,833 (0,78), 4,846 (1,26), 4,856 (0,74), 4,869 (0,85), 4,884 (1,03), 4,893 (0,81), 5,039 (16,00), 5,258 (1,07), 5,349 (0,70), 5,389 (1,18), 5,481 (0,63), 5,515 (0,63), 7,717 (8,46), 8,903 (7,94).

Приклад 377

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



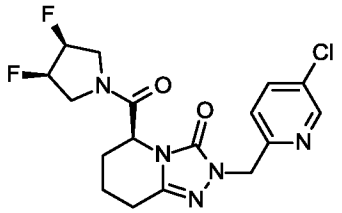
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (55,8 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль) і протягом 2 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 47,0 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,69), -0,008 (5,97), 0,008 (5,29), 0,146 (0,69), 1,248 (1,05), 1,265 (1,41), 1,284 (0,90), 1,411 (1,30), 1,699 (1,41), 1,714 (1,52), 1,727 (1,81), 1,917 (0,69), 1,981 (1,63), 1,992 (1,52), 2,021 (1,70), 2,049 (1,23), 2,065 (1,34), 2,074 (1,38), 2,086 (1,12), 2,093 (1,05), 2,328 (1,19), 2,366 (1,67), 2,381 (1,01), 2,411 (1,27), 2,430 (1,27), 2,452 (0,98), 2,569 (4,05), 2,578 (3,08), 2,593 (3,62), 2,608 (3,80), 2,620 (1,85), 2,651 (1,09), 2,665 (1,34), 2,670 (1,38), 2,710 (1,34), 3,538 (1,88), 3,556 (2,82), 3,570 (1,52), 3,577 (1,48), 3,640 (0,51), 3,672 (1,52), 3,705 (1,74), 3,740 (1,38), 3,774 (2,28), 3,791 (1,30), 3,808 (2,14), 3,817 (1,85), 3,835 (0,94), 3,894 (0,83), 3,912 (1,77), 3,931 (0,98), 3,938 (1,27), 3,957 (0,58), 3,973 (0,51), 4,001 (1,09), 4,030 (0,76), 4,044 (1,01), 4,072 (0,62), 4,148 (0,65), 4,180 (0,94), 4,204 (0,94), 4,234 (0,43), 4,761 (1,41), 4,776 (1,92), 4,786 (1,41), 4,836 (1,45), 4,852 (1,92), 4,861 (1,48), 4,914 (16,00), 4,947 (0,47), 4,955 (0,76), 7,199 (6,12), 7,220 (6,66), 7,914 (4,38), 7,920 (4,52), 7,935 (4,24), 7,941 (4,34), 8,572 (5,39), 8,578 (5,29).

Приклад 378

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



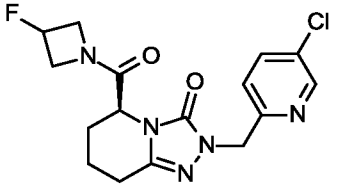
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (55,8 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 10,0 мг (8 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,28), 0,008 (1,25), 1,656 (0,94), 1,669 (1,15), 1,682 (1,23), 1,692 (1,08), 1,707 (0,89), 1,718 (1,18), 1,729 (1,39), 1,740 (1,56), 1,753 (1,30), 1,936 (0,50), 1,943 (0,52), 1,978 (1,16), 1,986 (1,06), 2,000 (0,81), 2,021 (1,50), 2,045 (0,97), 2,055 (1,06), 2,063 (1,17), 2,073 (2,34), 2,090 (0,84), 2,098 (0,92), 2,106 (0,78), 2,582 (1,56), 2,596 (2,30), 2,608 (3,05), 2,620 (1,71), 2,639 (0,60), 2,650 (0,98), 2,663 (0,53), 3,322 (2,23), 3,449 (0,59), 3,459 (0,81), 3,468 (0,57), 3,483 (0,84), 3,493 (1,38), 3,502 (1,01), 3,514 (1,18), 3,524 (1,17), 3,535 (1,04), 3,547 (1,13), 3,555 (0,73), 3,568 (0,60), 3,578 (0,81), 3,588 (0,54), 3,619 (0,83), 3,633 (0,93), 3,652 (0,59), 3,666 (0,67), 3,674 (0,91), 3,688 (1,62), 3,701 (1,11), 3,707 (1,12), 3,722 (1,44), 3,736 (1,26), 3,753 (1,04), 3,765 (1,10), 3,786 (0,86), 3,799 (0,54), 3,852 (0,50), 3,864 (0,63), 3,871 (0,79), 3,900 (0,51), 3,907 (0,56), 3,912 (0,56), 3,919 (0,49), 3,934 (0,75), 3,947 (0,88), 3,962 (0,53), 3,977 (0,62), 3,984 (0,83), 3,997 (0,85), 4,012 (0,55), 4,026 (0,49), 4,133 (0,53), 4,148 (0,61), 4,162 (0,58), 4,175 (0,98), 4,189 (0,67), 4,202 (0,59), 4,217 (0,54), 4,798 (2,25), 4,811 (3,22), 4,821 (2,12), 4,870 (0,57), 4,911 (16,00), 4,958 (0,47), 5,256 (0,79), 5,265 (0,86), 5,276 (0,95), 5,287 (0,84), 5,299 (0,55), 5,314 (0,65), 5,322 (0,61), 5,329 (0,68), 5,338 (0,66), 5,344 (0,62), 5,353 (0,76), 5,366 (0,68), 5,381 (0,83), 5,388 (1,01), 5,398 (0,80), 5,408 (0,91), 5,418 (0,84), 5,429 (0,64), 5,443 (0,61), 5,451 (0,67), 5,457 (0,67), 5,465 (0,71), 5,475 (0,66), 5,482 (0,62), 5,495 (0,55), 7,197 (3,48), 7,200 (3,78), 7,218 (3,76), 7,220 (4,05), 7,912 (2,52), 7,915 (3,07), 7,918 (2,95), 7,921 (2,92), 7,933 (2,46), 7,935 (2,96), 7,939 (2,85), 7,941 (2,78), 8,215 (0,62), 8,571 (3,84), 8,573 (3,84), 8,577 (3,84).

Приклад 379

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



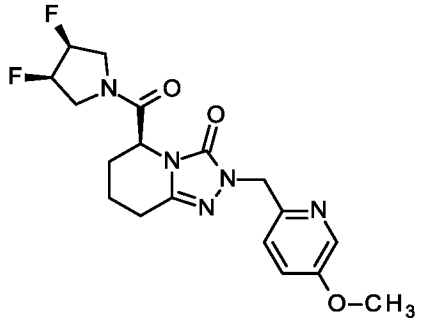
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (43,4 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 11). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,00 мг (1 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,02), -0,008 (8,51), 0,008 (5,75), 0,146 (0,64), 1,722 (4,09), 1,969 (2,04), 2,029 (1,71), 2,040 (1,76), 2,328 (1,76), 2,366 (1,97), 2,564 (3,17), 2,584 (3,86), 2,598 (4,65), 2,611 (2,35), 2,626 (0,92), 2,640 (1,46), 2,653 (0,72), 2,670 (0,82), 2,710 (0,66), 3,904 (0,77), 3,929 (1,38), 3,957 (1,30), 3,990 (1,33), 4,017 (0,77), 4,159 (0,69), 4,173 (0,77), 4,237 (1,15), 4,287 (1,38), 4,316 (1,20), 4,343 (0,84), 4,368 (1,35), 4,397 (0,95), 4,432 (0,74), 4,459 (0,89), 4,513 (0,87), 4,559 (4,75), 4,647 (0,74), 4,683 (0,69), 4,700 (0,69), 4,724 (0,54), 4,915 (16,00), 5,356 (0,84), 5,404 (0,87), 5,499 (0,84), 5,546 (0,84), 7,212 (7,00), 7,234 (7,44), 7,912 (3,55), 7,918 (3,65), 7,933 (3,35), 7,938 (3,35), 8,571 (3,40).

Приклад 380

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



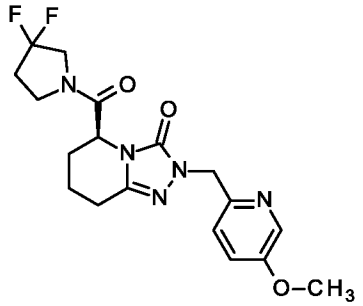
(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 148 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (72,9 мг, 192 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (77 мкл, 440 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (25,5 мг, 177 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,0 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,72), 1,679 (0,66), 1,720 (0,83), 1,732 (0,84), 1,742 (0,80), 1,968 (0,60), 2,011 (0,73), 2,037 (0,49), 2,047 (0,54), 2,055 (0,57), 2,062 (0,53), 2,071 (0,45), 2,089 (0,43), 2,559 (1,35), 2,569 (0,98), 2,583 (1,23), 2,595 (1,50), 2,607 (0,84), 2,637 (0,50), 3,491 (0,61), 3,501 (0,46), 3,514 (0,51), 3,523 (0,51), 3,535 (0,51), 3,546 (0,56), 3,619 (0,41), 3,632 (0,45), 3,674 (0,46), 3,688 (0,77), 3,704 (0,64), 3,721 (0,66), 3,736 (0,72), 3,754 (0,65), 3,766 (0,66), 3,787 (0,68), 3,810 (16,00), 3,871 (0,41), 3,947 (0,42), 3,983 (0,41), 4,178 (0,46), 4,787 (1,48), 4,797 (1,73), 4,827 (6,88), 5,256 (0,42), 5,267 (0,43), 5,277 (0,49), 5,287 (0,41), 5,378 (0,46), 5,388 (0,53), 5,409 (0,46), 5,418 (0,41), 7,102 (1,50), 7,106 (1,54), 7,124 (1,77), 7,128 (1,82), 7,353 (1,37), 7,357 (1,33), 7,375 (1,17), 7,379 (1,11), 8,209 (1,99), 8,216 (1,83).

Приклад 381

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



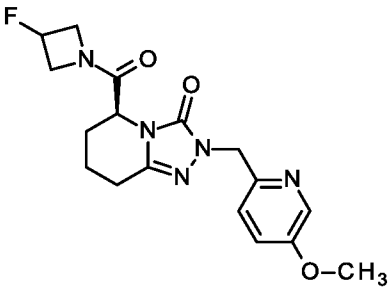
(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 148 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (72,9 мг, 192 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (77 мкл, 440 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (25,5 мг, 177 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [млн.ч.]: -0,008 (0,99), 0,008 (0,92), 1,675 (0,28), 1,722 (0,51), 1,914 (0,21), 1,981 (0,48), 1,998 (0,36), 2,015 (0,40), 2,031 (0,33), 2,042 (0,30), 2,051 (0,30), 2,057 (0,31), 2,067 (0,31), 2,073 (0,49), 2,085 (0,24), 2,093 (0,21), 2,366 (0,24), 2,382 (0,26), 2,412 (0,29), 2,432 (0,29), 2,452 (0,21), 2,566 (0,80), 2,580 (0,84), 2,597 (0,86), 2,608 (0,55), 2,626 (0,19), 2,639 (0,26), 2,670 (0,19), 2,710 (0,18), 2,893 (0,51), 3,540 (0,40), 3,552 (0,54), 3,560 (0,59), 3,571 (0,34), 3,579 (0,31), 3,673 (0,37), 3,706 (0,40), 3,742 (0,32), 3,774 (0,51), 3,790 (0,33), 3,810 (16,00), 3,835 (0,26), 3,897 (0,20), 3,916 (0,41), 3,935 (0,23), 3,942 (0,29), 4,002 (0,25), 4,031 (0,18), 4,043 (0,23), 4,180 (0,24), 4,207 (0,23), 4,748 (0,34), 4,757 (0,39), 4,763 (0,47), 4,772 (0,33), 4,787 (0,21), 4,827 (3,23), 4,831 (3,75), 4,849 (0,40), 4,871 (0,23), 7,106 (1,41), 7,127 (1,69), 7,352 (1,06), 7,359 (1,08), 7,373 (0,91), 7,381 (0,93), 8,209 (1,75), 8,217 (1,73).

Приклад 382

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 148 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (72,9 мг, 192 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (77 мкл, 440 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (19,8 мг, 177 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (26 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

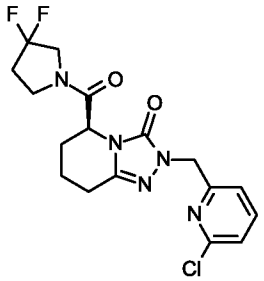
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [млн.ч.]: -0,149 (0,34), -0,008 (3,04), 0,008 (2,32), 0,146 (0,30), 1,720 (1,27), 1,960 (0,60), 2,021 (0,51), 2,032 (0,53), 2,327 (0,48), 2,366 (0,51), 2,523 (1,43), 2,572 (1,15), 2,585 (1,45), 2,598 (0,71), 2,614 (0,27), 2,627 (0,42), 2,641 (0,18), 2,670 (0,46), 2,710 (0,44), 3,809 (16,00), 3,901 (0,21), 3,928 (0,41), 3,956 (0,41), 3,988 (0,46), 4,017 (0,23), 4,157 (0,18), 4,172 (0,21), 4,223 (0,32), 4,239 (0,34), 4,252 (0,30), 4,274 (0,35), 4,305 (0,37), 4,340 (0,21), 4,368 (0,39), 4,395 (0,25), 4,430 (0,18), 4,457 (0,25), 4,534 (0,90), 4,545 (1,45), 4,559 (0,88), 4,577 (0,23), 4,648 (0,21), 4,676 (0,19), 4,701 (0,19), 4,831 (5,32), 5,357 (0,25), 5,405 (0,27), 5,500 (0,25), 5,547 (0,25),

7,118 (2,30), 7,140 (2,76), 7,350 (1,17), 7,358 (1,15), 7,372 (0,97), 7,379 (0,99), 8,210 (1,66).

Приклад 383

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



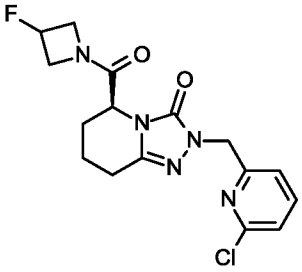
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (62,9 мг, 204 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (100 мг, 265 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 610 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (35,1 мг, 244 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 52,6 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,19), -0,008 (10,77), 0,008 (8,41), 0,146 (1,17), 1,483 (6,37), 1,687 (1,00), 1,746 (1,22), 1,980 (0,72), 2,028 (1,32), 2,056 (0,97), 2,072 (1,69), 2,082 (0,85), 2,327 (1,17), 2,366 (1,07), 2,382 (0,85), 2,411 (1,02), 2,430 (0,97), 2,452 (0,80), 2,523 (4,21), 2,566 (2,51), 2,580 (2,14), 2,591 (2,49), 2,605 (2,71), 2,620 (2,34), 2,632 (1,29), 2,665 (1,44), 2,670 (1,47), 2,710 (0,85), 3,541 (1,24), 3,553 (1,74), 3,562 (1,84), 3,572 (1,07), 3,581 (0,97), 3,674 (1,12), 3,707 (1,32), 3,744 (0,87), 3,778 (1,47), 3,791 (0,95), 3,799 (0,82), 3,811 (1,59), 3,836 (0,62), 3,896 (0,60), 3,915 (1,27), 3,941 (0,90), 3,960 (0,42), 4,000 (0,77), 4,030 (0,50), 4,043 (0,72), 4,072 (0,45), 4,153 (0,42), 4,182 (0,72), 4,208 (0,67), 4,776 (1,00), 4,791 (1,37), 4,801 (1,02), 4,848 (1,09), 4,864 (1,52), 4,873 (1,19), 4,892 (16,00), 7,134 (4,18), 7,153 (4,45), 7,433 (3,76), 7,453 (4,18), 7,840 (3,04), 7,860 (5,42), 7,879 (2,69).

Приклад 384

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (62,9 мг, 204 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (100 мг, 265 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 610 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (27,3 мг, 244 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,5 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

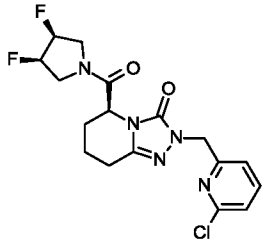
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,89), -0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (1,89), 1,722 (3,70), 1,980 (2,17), 2,044 (1,96), 2,327 (1,75), 2,366 (1,26), 2,574 (3,42), 2,597 (4,33), 2,611 (5,03), 2,625 (2,59), 2,653 (1,68), 2,670 (2,52), 2,710 (1,33), 3,904 (0,84), 3,932 (1,61), 3,962 (1,54), 3,993 (1,54), 4,019 (0,98), 4,175 (0,84), 4,280 (1,33), 4,308 (1,40), 4,368 (1,47), 4,427 (0,77), 4,456 (0,98), 4,559 (4,75), 4,574 (6,57), 4,585 (4,96), 4,652 (0,84), 4,686 (0,77), 4,705 (0,77), 4,893

(15,02), 4,898 (15,09), 5,355 (0,98), 5,405 (0,91), 5,497 (0,98), 5,549 (0,91), 7,150 (4,61), 7,169 (4,89), 7,433 (5,66), 7,452 (6,29), 7,839 (3,42), 7,858 (6,50), 7,877 (3,14).

Приклад 385

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



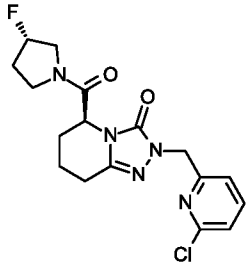
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (62,9 мг, 204 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (100 мг, 265 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 610 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (35,1 мг, 244 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 60,4 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,17 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,90), -0,008 (7,33), 0,008 (6,93), 0,146 (0,97), 1,677 (1,17), 1,747 (1,40), 1,988 (1,07), 2,029 (1,43), 2,073 (5,97), 2,105 (0,87), 2,327 (0,83), 2,366 (0,83), 2,523 (2,77), 2,558 (1,87), 2,573 (1,70), 2,584 (2,30), 2,608 (2,33), 2,619 (3,17), 2,631 (1,77), 2,665 (1,30), 2,670 (1,30), 2,710 (0,97), 3,458 (0,60), 3,493 (1,23), 3,503 (0,90), 3,516 (1,00), 3,524 (1,00), 3,538 (0,97), 3,548 (1,03), 3,579 (0,77), 3,622 (0,80), 3,635 (0,97), 3,654 (0,63), 3,676 (0,90), 3,691 (1,57), 3,707 (1,33), 3,725 (1,20), 3,738 (1,17), 3,757 (1,00), 3,770 (1,03), 3,789 (0,67), 3,804 (0,57), 3,875 (0,77), 3,915 (0,57), 3,934 (0,77), 3,946 (0,87), 3,961 (0,53), 3,983 (0,80), 3,998 (0,83), 4,011 (0,53), 4,026 (0,50), 4,136 (0,53), 4,151 (0,60), 4,165 (0,67), 4,179 (0,97), 4,193 (0,70), 4,206 (0,60), 4,220 (0,53), 4,824 (3,23), 4,891 (16,00), 5,266 (0,83), 5,276 (0,90), 5,288 (0,83), 5,299 (0,53), 5,314 (0,67), 5,353 (0,80), 5,390 (0,97), 5,409 (0,93), 5,419 (0,87), 5,430 (0,63), 5,452 (0,70), 7,134 (3,47), 7,153 (3,70), 7,433 (4,50), 7,453 (5,13), 7,838 (2,67), 7,842 (2,93), 7,858 (4,63), 7,861 (5,10), 7,878 (2,37), 7,881 (2,57).

Приклад 386

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (62,9 мг, 204 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (100 мг, 265 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 610 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (30,7 мг, 244 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно HBTU (38 мг, 102 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (18 мкл, 102 мкмоль) додавали і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,3 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

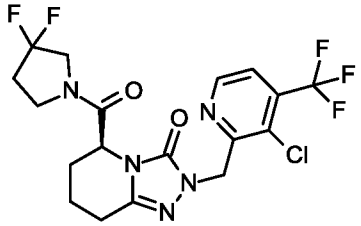
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,53), 0,008 (3,45), 0,146 (0,46), 1,747 (2,81), 1,890 (0,58), 1,932 (0,79), 1,968 (0,40), 2,005 (0,79), 2,041 (1,27), 2,073 (2,00), 2,090

(1,79), 2,108 (2,12), 2,139 (1,47), 2,222 (0,79), 2,270 (1,06), 2,327 (0,58), 2,366 (0,46), 2,560 (1,85), 2,575 (1,52), 2,584 (1,79), 2,602 (1,62), 2,622 (2,47), 2,665 (1,25), 2,710 (0,42), 3,278 (0,71), 3,333 (1,04), 3,352 (0,58), 3,365 (0,62), 3,374 (0,66), 3,401 (0,71), 3,409 (0,73), 3,462 (0,56), 3,471 (0,58), 3,498 (0,79), 3,507 (0,73), 3,613 (0,54), 3,638 (2,72), 3,656 (2,06), 3,682 (1,33), 3,701 (1,02), 3,733 (1,35), 3,753 (1,75), 3,774 (1,45), 3,795 (1,18), 3,863 (2,43), 4,706 (1,23), 4,716 (1,66), 4,722 (1,47), 4,732 (1,14), 4,763 (1,47), 4,772 (1,70), 4,778 (1,85), 4,787 (1,37), 4,888 (16,00), 5,260 (1,14), 5,383 (1,50), 5,390 (1,54), 5,514 (0,83), 6,519 (0,96), 7,135 (4,61), 7,154 (4,90), 7,433 (4,78), 7,453 (5,32), 7,841 (3,97), 7,860 (7,07), 7,879 (3,45).

Приклад 387

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



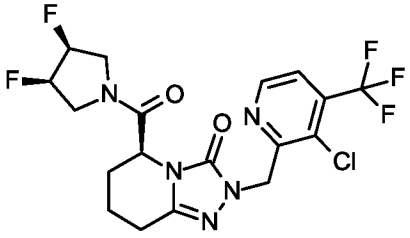
(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (47,0 мг, 125 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (61,5 мг, 162 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (65 мкл, 370 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (21,5 мг, 150 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 18,5 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,17), 0,008 (8,40), 0,146 (1,07), 1,711 (4,48), 1,978 (2,57), 2,328 (2,38), 2,366 (2,47), 2,576 (5,46), 2,589 (6,16), 2,603 (3,31), 2,631 (1,54), 2,670 (2,05), 2,710 (1,91), 3,533 (3,17), 3,552 (5,22), 3,573 (2,47), 3,671 (2,33), 3,705 (2,61), 3,736 (2,01), 3,769 (3,27), 3,802 (2,61), 3,813 (2,57), 3,832 (1,73), 3,911 (2,47), 3,939 (1,77), 3,997 (1,73), 4,039 (1,45), 4,143 (1,03), 4,176 (1,45), 4,201 (1,59), 4,769 (2,89), 4,847 (2,71), 4,858 (2,15), 5,104 (3,50), 5,144 (13,62), 5,166 (16,00), 5,207 (3,64), 7,844 (10,78), 7,856 (10,87), 8,735 (9,19), 8,748 (9,00).

Приклад 388

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролі-дин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 133 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл) і потім додавали HBTU (65,4 мг, 173 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 400 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (22,9 мг, 159 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,0 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

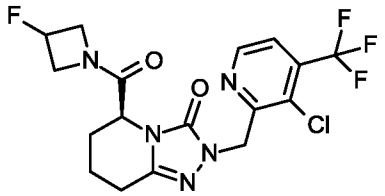
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,23), -0,008 (15,35), 0,008 (9,72), 0,146 (1,36),

1,703 (5,38), 1,715 (5,89), 1,725 (5,77), 1,917 (1,30), 1,958 (2,85), 1,996 (2,91), 2,008 (2,91), 2,040 (2,59), 2,049 (2,79), 2,057 (2,91), 2,065 (2,85), 2,073 (3,50), 2,084 (2,07), 2,092 (2,20), 2,100 (1,94), 2,327 (2,01), 2,332 (1,49), 2,366 (2,20), 2,519 (13,80), 2,524 (12,89), 2,565 (5,51), 2,578 (6,41), 2,589 (8,16), 2,602 (4,66), 2,619 (1,88), 2,632 (2,66), 2,665 (1,94), 2,670 (2,46), 2,674 (1,81), 2,710 (2,46), 3,456 (1,49), 3,490 (2,91), 3,499 (2,07), 3,511 (2,66), 3,520 (2,79), 3,530 (2,40), 3,545 (2,33), 3,562 (1,43), 3,573 (1,88), 3,583 (1,30), 3,616 (2,01), 3,630 (2,20), 3,649 (1,49), 3,663 (1,75), 3,672 (2,40), 3,685 (3,50), 3,695 (2,91), 3,705 (2,66), 3,717 (3,50), 3,731 (2,59), 3,747 (2,59), 3,759 (2,46), 3,780 (2,07), 3,793 (1,30), 3,869 (2,01), 3,905 (1,43), 3,931 (1,88), 3,945 (2,14), 3,959 (1,43), 3,980 (2,20), 3,994 (2,14), 4,009 (1,36), 4,023 (1,23), 4,128 (1,36), 4,143 (1,62), 4,156 (1,49), 4,170 (2,53), 4,184 (1,68), 4,197 (1,49), 4,212 (1,36), 4,791 (6,87), 4,801 (8,10), 4,807 (8,74), 4,816 (6,35), 5,101 (4,28), 5,142 (15,35), 5,146 (14,77), 5,157 (12,96), 5,172 (12,50), 5,198 (2,01), 5,213 (3,95), 5,254 (2,07), 5,262 (2,14), 5,273 (2,46), 5,284 (2,01), 5,297 (1,49), 5,311 (1,68), 5,326 (1,75), 5,335 (1,75), 5,350 (2,07), 5,364 (1,94), 5,387 (2,59), 5,406 (2,33), 5,415 (2,07), 5,426 (1,62), 5,440 (1,55), 5,449 (1,75), 5,463 (1,75), 5,472 (1,68), 5,493 (1,43), 7,844 (15,74), 7,856 (16,00), 8,735 (10,62), 8,748 (10,11).

Приклад 389

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбо-ніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



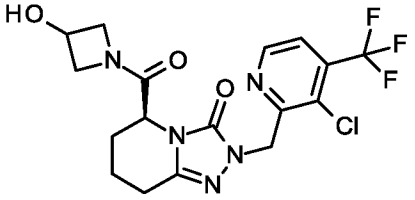
(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 133 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл) і потім додавали HBTU (65,4 мг, 173 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 400 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (17,8 мг, 159 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,0 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,41), 0,008 (1,30), 1,721 (4,73), 1,934 (1,28), 1,946 (1,80), 1,957 (1,88), 1,967 (1,75), 1,979 (1,27), 1,991 (0,90), 2,008 (1,32), 2,026 (1,85), 2,044 (1,66), 2,063 (1,20), 2,073 (0,76), 2,080 (0,64), 2,524 (1,40), 2,572 (3,52), 2,586 (5,17), 2,599 (2,48), 2,614 (0,89), 2,628 (1,52), 2,642 (0,62), 3,895 (0,63), 3,923 (1,28), 3,953 (1,26), 3,985 (1,30), 4,012 (0,73), 4,155 (0,55), 4,169 (0,62), 4,184 (0,51), 4,234 (0,97), 4,286 (1,22), 4,314 (1,22), 4,348 (0,73), 4,368 (1,16), 4,389 (0,84), 4,426 (0,57), 4,453 (0,76), 4,509 (0,60), 4,526 (2,15), 4,537 (3,77), 4,551 (3,73), 4,561 (2,07), 4,576 (0,70), 4,604 (0,47), 4,620 (0,56), 4,635 (0,63), 4,646 (0,55), 4,662 (0,58), 4,671 (0,59), 4,686 (0,62), 4,699 (0,55), 4,713 (0,49), 5,118 (1,66), 5,159 (16,00), 5,171 (5,56), 5,213 (0,81), 5,355 (0,81), 5,370 (0,60), 5,381 (0,64), 5,389 (0,73), 5,396 (0,82), 5,497 (0,78), 5,505 (0,70), 5,512 (0,62), 5,532 (0,71), 5,539 (0,81), 7,845 (8,15), 7,857 (8,51), 8,722 (2,50), 8,734 (4,62), 8,747 (2,37).

Приклад 390

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)кар-боніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 133 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл), а потім додавали HBTU (65,4 мг, 173 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 400 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали

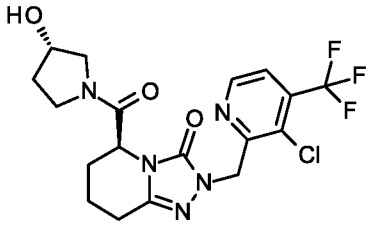
гідрохлорид азетидин-3-олу (17,4 мг, 159 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 26,0 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,11 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,15), 0,008 (8,71), 0,146 (1,10), 1,706 (7,23), 1,719 (7,18), 1,903 (2,41), 1,915 (2,47), 1,938 (4,55), 1,989 (2,30), 2,001 (3,23), 2,014 (3,01), 2,023 (3,01), 2,038 (2,30), 2,328 (2,30), 2,366 (1,81), 2,523 (9,81), 2,564 (5,48), 2,579 (7,07), 2,592 (3,45), 2,607 (1,48), 2,621 (2,25), 2,670 (2,19), 2,710 (1,75), 3,593 (2,47), 3,601 (2,79), 3,627 (3,78), 3,643 (2,58), 3,658 (2,52), 3,668 (2,47), 3,943 (2,74), 3,954 (3,18), 4,020 (4,82), 4,043 (4,93), 4,061 (2,52), 4,097 (1,97), 4,113 (2,68), 4,137 (1,86), 4,347 (1,92), 4,366 (3,23), 4,387 (2,41), 4,508 (13,21), 5,111 (1,97), 5,152 (16,00), 5,157 (13,97), 5,164 (12,00), 5,204 (1,64), 5,803 (5,42), 7,844 (13,70), 7,857 (14,19), 8,733 (11,29), 8,745 (11,01).

Приклад 391

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



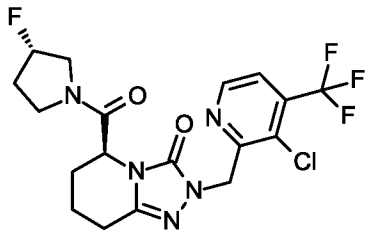
(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 133 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (65,4 мг, 173 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (69 мкл, 400 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (19,7 мг, 159 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,0 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,86), -0,008 (16,00), 0,008 (12,93), 0,146 (1,86), 1,243 (2,08), 1,257 (2,30), 1,728 (6,03), 1,846 (2,63), 1,855 (2,74), 1,877 (3,07), 1,959 (2,85), 2,004 (3,07), 2,044 (3,07), 2,327 (4,60), 2,366 (3,29), 2,585 (5,92), 2,626 (2,63), 2,669 (5,04), 2,689 (1,86), 2,709 (3,51), 3,375 (3,95), 3,435 (2,08), 3,456 (2,85), 3,566 (1,75), 3,644 (3,07), 3,654 (4,49), 3,682 (3,40), 4,262 (2,63), 4,363 (2,85), 4,706 (3,62), 4,714 (2,74), 4,746 (2,52), 5,007 (1,86), 5,036 (1,75), 5,091 (3,95), 5,132 (12,05), 5,159 (10,52), 5,199 (3,07), 7,842 (10,85), 7,855 (11,18), 7,910 (2,30), 8,738 (8,44), 8,750 (8,00).

Приклад 392

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (53,0 мг, 141 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (69,4 мг, 183 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (74 мкл, 420 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (3S)-3-фторпіролідин (15,0 мг, 169 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази

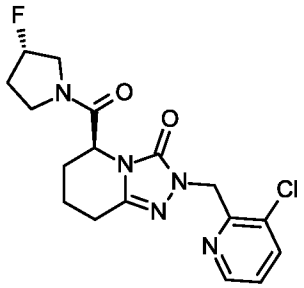
промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,0 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,89), -0,008 (16,00), 0,008 (13,03), 0,146 (1,80), 1,734 (6,56), 1,901 (1,62), 1,990 (1,98), 2,016 (2,43), 2,089 (4,22), 2,105 (4,22), 2,122 (2,79), 2,137 (2,61), 2,265 (2,07), 2,327 (3,96), 2,366 (2,61), 2,523 (13,30), 2,570 (3,87), 2,592 (4,85), 2,634 (1,80), 2,669 (4,04), 2,709 (2,52), 3,371 (1,71), 3,406 (1,44), 3,469 (1,08), 3,496 (1,71), 3,629 (4,22), 3,655 (4,31), 3,682 (2,79), 3,692 (2,07), 3,728 (3,33), 3,747 (3,60), 3,771 (2,70), 3,793 (2,25), 3,862 (4,67), 4,693 (2,16), 4,702 (2,70), 4,708 (2,79), 4,717 (2,16), 4,750 (2,70), 4,758 (3,15), 4,765 (3,51), 4,774 (2,61), 5,096 (3,87), 5,137 (12,85), 5,160 (8,54), 5,170 (9,62), 5,200 (2,07), 5,211 (3,24), 5,257 (2,25), 5,388 (2,97), 5,508 (1,62), 7,844 (11,51), 7,856 (12,04), 8,738 (9,17), 8,751 (8,90).

Приклад 393

(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



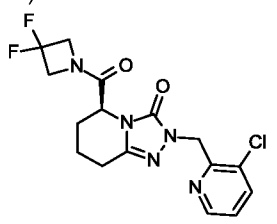
(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (102 мг, 330 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (163 мг, 430 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 990 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (49,8 мг, 396 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,1 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,01), -0,008 (8,13), 0,008 (8,46), 0,146 (1,01), 1,722 (9,21), 1,732 (9,63), 1,861 (1,59), 1,898 (2,43), 1,907 (2,26), 1,974 (2,09), 2,009 (3,60), 2,018 (3,52), 2,045 (2,18), 2,064 (4,10), 2,082 (6,20), 2,098 (5,78), 2,135 (3,69), 2,217 (2,18), 2,237 (2,26), 2,268 (2,85), 2,327 (1,84), 2,366 (1,76), 2,561 (6,45), 2,581 (7,20), 2,624 (2,43), 2,670 (1,93), 2,690 (9,47), 2,710 (1,76), 3,274 (2,01), 3,348 (2,01), 3,363 (1,68), 3,372 (1,93), 3,398 (2,01), 3,407 (2,18), 3,460 (1,51), 3,469 (1,68), 3,496 (2,26), 3,504 (2,09), 3,633 (5,86), 3,642 (3,85), 3,658 (6,03), 3,669 (4,69), 3,685 (3,85), 3,729 (4,69), 3,751 (5,11), 3,776 (4,10), 3,797 (3,35), 3,828 (0,92), 3,865 (6,70), 4,685 (3,35), 4,695 (4,02), 4,701 (4,19), 4,710 (3,27), 4,741 (4,19), 4,750 (4,69), 4,756 (5,36), 4,765 (4,10), 4,947 (6,95), 4,987 (16,00), 4,990 (15,50), 5,034 (11,81), 5,043 (13,82), 5,073 (4,52), 5,083 (6,20), 5,258 (3,18), 5,382 (4,27), 5,389 (4,44), 5,515 (2,43), 5,944 (0,67), 7,374 (10,05), 7,386 (10,39), 7,395 (10,81), 7,406 (11,14), 7,923 (11,23), 7,926 (11,39), 7,943 (10,72), 7,946 (10,47), 8,468 (11,39), 8,479 (11,39).

Приклад 394

(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



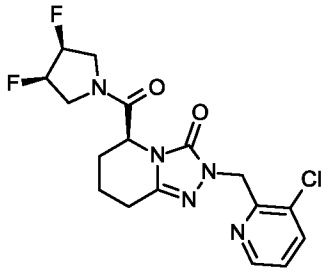
(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (102 мг, 330 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (163 мг, 430 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 990 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (51,4 мг, 396 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 75,6 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,07 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (4,34), 0,008 (4,02), 0,146 (0,48), 1,710 (3,05), 1,726 (4,50), 1,736 (4,27), 1,750 (3,05), 1,770 (1,19), 1,953 (1,29), 1,968 (1,83), 1,979 (2,44), 1,990 (2,25), 2,005 (1,09), 2,030 (1,25), 2,046 (1,83), 2,057 (1,93), 2,066 (2,25), 2,079 (1,83), 2,089 (1,25), 2,104 (0,87), 2,114 (0,58), 2,327 (0,80), 2,366 (0,71), 2,562 (4,56), 2,578 (4,02), 2,588 (6,20), 2,602 (2,96), 2,616 (1,09), 2,630 (1,67), 2,644 (0,74), 2,670 (0,93), 2,710 (0,80), 4,326 (1,73), 4,356 (2,92), 4,378 (2,92), 4,408 (1,80), 4,568 (4,21), 4,583 (6,97), 4,596 (4,18), 4,700 (0,64), 4,728 (1,83), 4,758 (2,22), 4,802 (1,12), 4,834 (2,12), 4,863 (1,80), 4,986 (2,92), 5,026 (16,00), 5,041 (16,00), 5,081 (2,92), 7,378 (5,59), 7,390 (5,78), 7,399 (6,07), 7,410 (6,23), 7,929 (6,71), 7,933 (7,07), 7,949 (6,43), 7,953 (6,43), 8,451 (6,52), 8,455 (6,81), 8,463 (6,68), 8,466 (6,52).

Приклад 395

(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (102 мг, 330 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (163 мг, 430 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 990 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (56,9 мг, 396 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 61,2 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

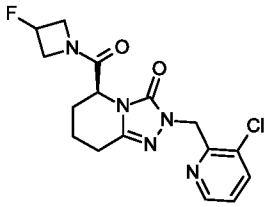
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,35), -0,008 (11,87), 0,008 (10,29), 0,146 (1,35), 1,710 (8,41), 1,721 (7,59), 1,733 (5,11), 1,908 (1,73), 1,952 (3,46), 1,989 (3,61), 2,002 (3,53), 2,017 (2,48), 2,032 (3,08), 2,042 (3,15), 2,049 (3,23), 2,057 (3,38), 2,067 (3,53), 2,072 (7,14), 2,084 (2,63), 2,092 (2,48), 2,102 (1,73), 2,327 (1,65), 2,366 (1,73), 2,518 (9,84), 2,567 (7,66), 2,577 (10,22), 2,589 (5,78), 2,606 (2,10), 2,620 (3,23), 2,632 (1,73), 2,670 (2,10), 2,709 (1,95), 2,890 (0,75), 3,455 (1,95), 3,479 (2,03), 3,488 (3,83), 3,498 (2,70), 3,510 (3,38), 3,520 (3,46), 3,529 (2,93), 3,542 (3,00), 3,563 (1,73), 3,572 (2,40), 3,582 (1,50), 3,616 (2,55), 3,630 (2,85), 3,649 (1,80), 3,663 (2,10), 3,671 (2,78), 3,685 (4,58), 3,696 (3,46), 3,705 (3,08), 3,718 (4,43), 3,730 (2,78), 3,748 (2,85), 3,760 (3,00), 3,781 (2,63), 3,794 (1,65), 3,835 (1,13), 3,870 (2,40), 3,911 (1,73), 3,932 (2,33), 3,946 (2,70), 3,961 (1,65), 3,981 (2,63), 3,995 (2,63), 4,010 (1,65), 4,024 (1,65), 4,131 (1,58), 4,146 (1,80), 4,160 (1,80), 4,174 (3,15), 4,188 (2,18), 4,201 (1,80), 4,216 (1,65), 4,781 (7,96), 4,791 (9,31), 4,797 (10,37), 4,806 (7,51), 4,952 (6,84), 4,959 (4,88), 4,992 (16,00), 4,998 (15,47), 5,029 (14,50), 5,044 (15,02), 5,068 (4,51), 5,083 (6,38), 5,242 (1,80), 5,253 (2,48), 5,263 (2,63), 5,274 (2,93), 5,283 (2,40), 5,296 (1,88), 5,311 (1,73), 5,327 (2,18), 5,336 (2,18), 5,350 (2,48), 5,363 (2,33), 5,375 (2,78), 5,385 (3,23), 5,397 (2,55), 5,406 (2,78), 5,415 (2,85), 5,426 (2,10), 5,440 (1,80), 5,448 (2,10), 5,464 (2,10), 5,472 (2,10), 5,480 (2,18), 5,493 (1,88), 5,502 (1,20), 7,374 (10,44), 7,385 (10,97), 7,394 (11,42), 7,406 (11,72), 7,924 (13,00), 7,944 (12,24), 8,465 (12,85), 8,476 (12,85).

Приклад 396

(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-

гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



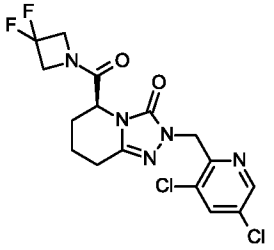
(5S)-2-[(3-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (102 мг, 330 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (163 мг, 430 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 990 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (44,2 мг, 396 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,7 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,57), 0,008 (1,11), 1,718 (5,92), 1,928 (1,66), 1,939 (2,29), 1,951 (2,40), 1,961 (2,25), 1,972 (1,69), 1,985 (1,20), 2,002 (1,67), 2,021 (2,41), 2,039 (2,28), 2,056 (1,75), 2,073 (16,00), 2,524 (3,36), 2,561 (4,73), 2,575 (6,55), 2,588 (3,16), 2,603 (1,16), 2,617 (1,86), 2,631 (0,77), 3,894 (0,84), 3,923 (1,64), 3,953 (1,64), 3,984 (1,63), 4,013 (0,91), 4,154 (0,71), 4,168 (0,80), 4,183 (0,68), 4,219 (1,26), 4,233 (1,28), 4,248 (1,10), 4,262 (1,00), 4,286 (1,40), 4,296 (1,38), 4,315 (1,43), 4,359 (1,19), 4,385 (1,41), 4,429 (0,76), 4,454 (0,96), 4,513 (2,81), 4,525 (5,12), 4,538 (4,60), 4,549 (2,31), 4,563 (0,89), 4,579 (0,85), 4,590 (0,66), 4,607 (0,64), 4,618 (0,74), 4,635 (0,82), 4,644 (0,71), 4,662 (0,76), 4,671 (0,81), 4,686 (0,85), 4,697 (0,74), 4,713 (0,61), 4,975 (3,42), 5,015 (15,16), 5,031 (6,48), 5,041 (5,56), 5,071 (1,15), 5,081 (1,50), 5,355 (1,02), 5,362 (0,91), 5,370 (0,85), 5,380 (0,89), 5,388 (0,96), 5,395 (1,04), 5,498 (1,07), 5,513 (0,91), 5,522 (0,87), 5,531 (0,96), 5,539 (1,02), 7,375 (5,78), 7,386 (5,99), 7,395 (6,11), 7,407 (6,15), 7,925 (6,95), 7,929 (6,74), 7,945 (6,47), 7,949 (6,04), 8,453 (3,20), 8,463 (5,44), 8,474 (2,85).

Приклад 397

(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



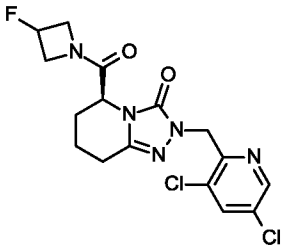
(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (42,1 мг, 123 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (93,1 мг, 245 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (23,8 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 43,8 мг (85 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,71), -0,008 (16,00), 0,008 (14,02), 0,146 (1,78), 1,720 (2,63), 1,732 (2,50), 1,976 (1,45), 1,990 (1,32), 2,059 (1,25), 2,073 (0,99), 2,327 (2,17), 2,366 (1,98), 2,523 (6,85), 2,569 (2,57), 2,582 (3,42), 2,597 (1,78), 2,625 (0,99), 2,669 (2,17), 2,710 (2,04), 4,356 (1,58), 4,375 (1,65), 4,569 (2,24), 4,584 (3,56), 4,596 (2,04), 4,718 (1,05), 4,747 (1,12), 4,833 (1,19), 4,863 (0,86), 4,980 (1,25), 5,020 (8,63), 5,031 (8,76), 5,071 (1,38), 8,256 (4,81), 8,261 (4,81), 8,552 (5,33), 8,557 (5,20).

Приклад 398

(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



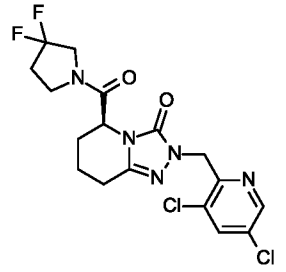
(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (42,1 мг, 123 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (93,1 мг, 245 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (20,5 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,5 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,713 (6,00), 1,937 (2,24), 1,948 (2,38), 1,957 (2,23), 1,997 (1,64), 2,016 (2,36), 2,034 (2,18), 2,052 (1,51), 2,069 (0,81), 2,328 (0,45), 2,366 (0,45), 2,558 (4,75), 2,572 (5,93), 2,586 (2,94), 2,601 (1,13), 2,614 (1,73), 2,628 (0,76), 2,670 (0,50), 2,710 (0,47), 3,892 (0,81), 3,920 (1,61), 3,950 (1,58), 3,982 (1,66), 4,009 (0,93), 4,152 (0,66), 4,167 (0,78), 4,181 (0,66), 4,224 (1,23), 4,279 (1,56), 4,308 (1,43), 4,338 (0,95), 4,362 (1,56), 4,385 (1,03), 4,423 (0,73), 4,449 (0,98), 4,527 (4,92), 4,571 (0,86), 4,597 (0,58), 4,617 (0,68), 4,633 (0,80), 4,669 (0,76), 4,686 (0,76), 4,710 (0,60), 4,971 (2,86), 5,011 (16,00), 5,021 (6,85), 5,031 (5,96), 5,061 (0,91), 5,071 (1,28), 5,355 (0,98), 5,396 (1,03), 5,498 (0,98), 5,539 (1,00), 8,253 (7,23), 8,258 (7,31), 8,553 (3,19), 8,564 (3,14).

Приклад 399

(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



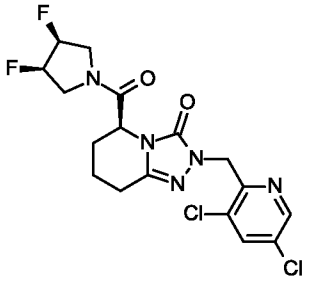
(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (42,1 мг, 123 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (93,1 мг, 245 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (26,4 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,3 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,92), -0,008 (16,00), 0,008 (15,60), 0,146 (1,84), 1,704 (4,24), 1,982 (2,24), 2,008 (2,40), 2,046 (1,84), 2,058 (1,92), 2,327 (3,12), 2,366 (2,88), 2,427 (2,16), 2,523 (10,96), 2,562 (5,68), 2,578 (5,36), 2,605 (1,52), 2,620 (1,60), 2,669 (2,96), 2,709 (2,40), 3,530 (2,88), 3,549 (4,64), 3,568 (2,08), 3,667 (2,00), 3,700 (2,32), 3,733 (1,84), 3,764 (3,12), 3,797 (2,40), 3,809 (2,16), 3,829 (1,36), 3,890 (1,04), 3,909 (2,16), 3,934 (1,52), 3,993 (1,36), 4,035 (1,28), 4,064 (0,80), 4,140 (0,88), 4,171 (1,36), 4,196 (1,28), 4,740 (1,84), 4,755 (2,56), 4,764 (1,76), 4,818 (1,84), 4,834 (2,56), 4,844 (1,92), 4,955 (4,56), 4,995 (13,92), 5,027 (15,92), 5,067 (5,28), 8,250 (10,96), 8,255 (11,12), 8,563 (11,76), 8,568 (11,36).

Приклад 400

(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



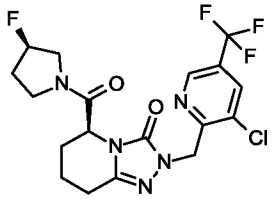
(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (42,1 мг, 123 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (93,1 мг, 245 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (26,4 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,2 мг (87 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,86), -0,008 (16,00), 0,008 (12,91), 0,146 (1,78), 1,695 (4,33), 1,706 (4,95), 1,718 (4,71), 1,950 (2,24), 1,989 (2,47), 2,000 (2,63), 2,027 (2,09), 2,045 (2,24), 2,052 (2,24), 2,062 (2,16), 2,073 (10,59), 2,328 (2,32), 2,366 (2,24), 2,523 (8,66), 2,564 (5,49), 2,576 (6,72), 2,589 (3,79), 2,607 (1,55), 2,620 (2,24), 2,670 (2,78), 2,710 (2,63), 3,452 (1,31), 3,486 (2,24), 3,507 (2,16), 3,516 (2,16), 3,526 (1,78), 3,541 (1,93), 3,560 (1,24), 3,568 (1,55), 3,613 (1,70), 3,627 (1,86), 3,645 (1,16), 3,660 (1,31), 3,668 (1,86), 3,681 (2,78), 3,691 (2,32), 3,701 (2,01), 3,714 (2,86), 3,726 (2,09), 3,744 (2,01), 3,756 (2,01), 3,776 (1,78), 3,789 (1,08), 3,865 (1,55), 3,902 (1,16), 3,927 (1,47), 3,940 (1,78), 3,956 (1,08), 3,976 (1,70), 3,990 (1,70), 4,005 (1,08), 4,019 (1,08), 4,125 (1,08), 4,139 (1,16), 4,153 (1,08), 4,168 (2,24), 4,182 (1,39), 4,195 (1,16), 4,210 (1,08), 4,778 (5,18), 4,787 (6,34), 4,793 (6,96), 4,802 (5,10), 4,952 (4,17), 4,958 (2,94), 4,992 (11,52), 4,997 (11,21), 5,018 (10,36), 5,033 (10,67), 5,058 (2,55), 5,073 (4,17), 5,152 (0,46), 5,252 (1,78), 5,273 (1,93), 5,295 (1,16), 5,326 (1,55), 5,335 (1,47), 5,349 (1,47), 5,362 (1,55), 5,372 (1,86), 5,385 (2,09), 5,405 (1,78), 5,425 (1,24), 5,479 (1,39), 5,492 (1,24), 7,368 (0,54), 8,251 (8,58), 8,255 (8,50), 8,561 (6,65), 8,564 (8,97), 8,570 (7,42).

Приклад 401

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 119 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (59,0 мг, 155 мкмоль) і триетиламін (50 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину (18,0 мг, 143 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,0 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

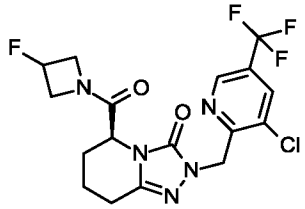
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,64), -0,008 (16,00), 0,008 (12,00), 0,146 (1,33), 1,726 (4,85), 1,990 (5,82), 2,098 (3,27), 2,256 (2,42), 2,327 (3,76), 2,366 (2,30), 2,572 (5,21), 2,585 (7,27), 2,599 (4,36), 2,627 (2,73), 2,669 (4,18), 2,709 (1,88), 3,352 (2,73), 3,370 (2,73), 3,504 (2,36), 3,529 (5,39), 3,554 (4,91), 3,596 (6,36), 3,657 (1,64), 3,682 (1,76), 3,776 (1,58), 3,947 (4,12),

4,009 (1,88), 4,040 (1,33), 4,823 (3,52), 4,861 (3,58), 5,073 (4,06), 5,113 (16,00), 5,133 (9,58), 5,143 (8,67), 5,183 (2,67), 5,268 (2,24), 5,349 (2,18), 5,401 (2,36), 5,482 (2,18), 8,487 (14,30), 8,905 (13,88).

Приклад 402

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбо-ніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



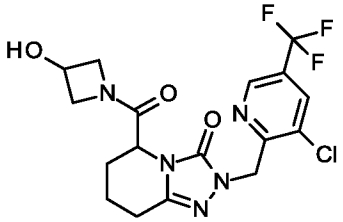
(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (45,0 мг, 119 мкмоль) розчиняли у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі закладали в реактор. Після цього додавали HATU (59,0 мг, 155 мкмоль) і триетиламін (50 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (16,0 мг, 143 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 14,0 мг (27 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,02), -0,008 (10,73), 0,008 (8,00), 0,146 (1,02), 0,976 (1,48), 0,994 (2,62), 1,719 (3,94), 1,804 (1,71), 1,814 (1,93), 1,822 (4,47), 1,830 (1,90), 1,839 (1,67), 1,906 (16,00), 1,945 (1,55), 1,956 (1,67), 2,023 (1,59), 2,040 (1,40), 2,060 (0,99), 2,327 (1,63), 2,366 (1,55), 2,518 (6,60), 2,523 (6,07), 2,568 (3,72), 2,582 (5,23), 2,595 (3,00), 2,624 (1,59), 2,665 (1,29), 2,670 (1,71), 2,674 (1,21), 2,689 (0,87), 2,710 (1,36), 2,731 (1,18), 2,866 (0,87), 2,890 (1,67), 3,056 (1,78), 3,073 (3,98), 3,091 (1,59), 3,893 (0,53), 3,920 (1,06), 3,950 (1,02), 3,984 (1,06), 4,011 (0,57), 4,167 (0,49), 4,226 (0,87), 4,281 (0,99), 4,312 (0,95), 4,369 (0,99), 4,424 (0,45), 4,451 (0,61), 4,534 (3,22), 4,548 (3,03), 4,575 (0,57), 4,633 (0,53), 4,671 (0,53), 4,687 (0,53), 5,089 (1,10), 5,130 (11,11), 5,183 (0,61), 5,356 (0,68), 5,539 (0,68), 6,273 (1,25), 6,510 (1,44), 7,276 (0,53), 8,491 (5,80), 8,494 (5,76), 8,884 (2,62), 8,901 (2,46).

Приклад 403

(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



(5RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (45,0 мг, 119 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (59,0 мг, 155 мкмоль) і триетиламін (50 мкл, 360 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (15,7 мг, 143 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали HATU (59,0 мг, 155 мкмоль) і триетиламін (50 мкл, 360 мкмоль) і протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт,

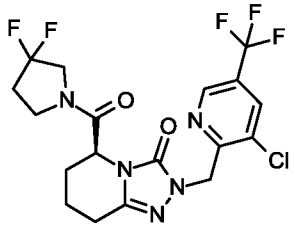
концентрували у вакуумі і одержали 800 мкг (2 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,12 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,80), -0,009 (16,00), 0,007 (12,68), 0,146 (1,63), 1,723 (1,16), 1,937 (0,93), 2,327 (3,61), 2,365 (2,04), 2,522 (10,53), 2,669 (3,32), 2,709 (2,04), 3,597 (0,76), 3,962 (0,70), 4,022 (0,87), 4,365 (0,64), 4,505 (1,75), 5,081 (0,70), 5,121 (2,44), 5,802 (1,57), 8,487 (2,21), 8,896 (2,44).

Приклад 404

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



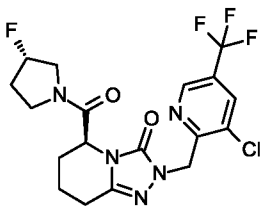
(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (35,0 мг, 92,9 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (45,8 мг, 121 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (16,0 мг, 111 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 33,8 мг (78 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,42), 0,008 (2,91), 1,252 (14,54), 1,268 (16,00), 1,276 (11,71), 1,293 (10,07), 1,686 (2,47), 1,699 (3,85), 1,711 (5,07), 1,724 (4,66), 1,932 (0,91), 1,967 (1,93), 1,982 (2,71), 1,991 (2,60), 2,003 (2,78), 2,016 (2,65), 2,029 (1,98), 2,040 (1,95), 2,055 (2,11), 2,066 (2,11), 2,076 (1,61), 2,091 (1,40), 2,101 (0,83), 2,328 (1,12), 2,366 (1,53), 2,379 (1,77), 2,408 (2,13), 2,429 (2,08), 2,453 (1,85), 2,471 (1,93), 2,524 (6,48), 2,571 (6,61), 2,587 (7,49), 2,600 (3,56), 2,617 (1,20), 2,629 (1,87), 2,642 (0,83), 2,670 (1,14), 2,710 (1,14), 2,895 (9,55), 3,115 (1,48), 3,126 (1,56), 3,133 (1,61), 3,144 (1,53), 3,425 (1,72), 3,444 (1,93), 3,463 (1,20), 3,532 (4,14), 3,551 (6,56), 3,571 (3,43), 3,587 (1,17), 3,604 (1,53), 3,621 (1,82), 3,636 (1,53), 3,649 (1,51), 3,670 (2,63), 3,704 (2,86), 3,736 (2,13), 3,767 (3,30), 3,789 (2,21), 3,798 (3,59), 3,815 (2,89), 3,833 (1,90), 3,870 (0,49), 3,892 (1,33), 3,910 (2,73), 3,930 (1,51), 3,936 (1,95), 3,955 (0,86), 3,970 (0,83), 3,998 (1,74), 4,012 (0,91), 4,028 (1,20), 4,040 (1,64), 4,069 (0,96), 4,142 (1,04), 4,174 (1,61), 4,201 (1,56), 4,231 (0,65), 4,750 (2,19), 4,761 (2,71), 4,766 (3,12), 4,776 (2,26), 4,830 (2,24), 4,840 (2,71), 4,845 (3,10), 4,855 (2,21), 5,076 (3,28), 5,116 (13,61), 5,139 (14,33), 5,166 (0,68), 5,180 (3,51), 8,492 (9,52), 8,902 (9,42), 8,987 (0,62).

Приклад 405

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (35,0 мг, 92,9 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (45,8 мг, 121 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (14,0 мг, 111 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали

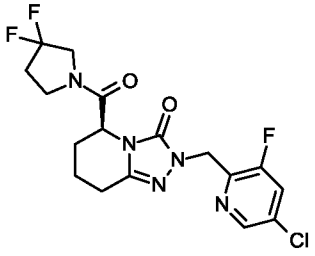
25,0 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,36 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,09), -0,008 (13,31), 0,008 (8,11), 0,146 (1,09), 1,725 (8,34), 1,734 (8,63), 1,868 (1,37), 1,904 (2,11), 1,913 (1,89), 1,990 (2,91), 2,016 (3,49), 2,069 (4,23), 2,084 (5,66), 2,102 (5,26), 2,120 (3,66), 2,136 (3,37), 2,217 (2,06), 2,265 (2,51), 2,327 (2,46), 2,523 (15,49), 2,566 (4,86), 2,586 (6,51), 2,632 (2,34), 2,669 (2,63), 2,710 (2,11), 3,348 (1,77), 3,371 (1,83), 3,398 (1,94), 3,406 (1,83), 3,460 (1,37), 3,468 (1,43), 3,495 (2,06), 3,504 (2,00), 3,628 (5,26), 3,653 (5,14), 3,680 (3,37), 3,689 (2,69), 3,729 (4,00), 3,749 (4,23), 3,776 (3,37), 3,795 (2,69), 3,828 (0,91), 3,861 (5,43), 4,690 (2,80), 4,699 (3,31), 4,705 (3,43), 4,715 (2,69), 4,747 (3,66), 4,755 (4,06), 4,762 (4,51), 4,771 (3,26), 5,068 (4,69), 5,109 (16,00), 5,133 (9,49), 5,143 (10,46), 5,174 (2,46), 5,184 (3,43), 5,258 (2,74), 5,388 (3,66), 5,511 (2,06), 5,944 (0,86), 8,491 (12,97), 8,904 (13,03).

Приклад 406

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



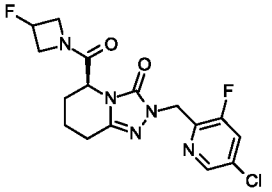
(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (79,3 мг, 243 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (41,8 мг, 291 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (41,8 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 71,0 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,32 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,61), -0,008 (16,00), 0,008 (12,15), 0,146 (1,57), 1,668 (2,08), 1,693 (4,13), 1,910 (1,34), 1,958 (2,12), 1,970 (2,24), 1,980 (2,75), 1,996 (2,00), 2,012 (1,57), 2,023 (1,77), 2,038 (1,81), 2,048 (1,89), 2,073 (7,90), 2,327 (1,69), 2,366 (2,04), 2,378 (1,61), 2,407 (1,97), 2,429 (1,89), 2,449 (1,77), 2,523 (7,23), 2,568 (6,96), 2,583 (3,50), 2,610 (1,61), 2,669 (1,69), 2,709 (1,61), 3,528 (2,59), 3,548 (3,97), 3,563 (1,97), 3,630 (0,51), 3,665 (1,93), 3,698 (2,20), 3,733 (1,93), 3,765 (2,79), 3,779 (1,69), 3,788 (1,57), 3,798 (2,95), 3,805 (2,44), 3,824 (1,14), 3,888 (0,98), 3,906 (2,32), 3,931 (1,53), 3,952 (0,67), 3,962 (0,67), 3,990 (1,42), 4,020 (0,94), 4,033 (1,30), 4,061 (0,86), 4,137 (0,86), 4,168 (1,26), 4,194 (1,30), 4,227 (0,59), 4,724 (1,89), 4,740 (2,52), 4,750 (1,89), 4,804 (1,97), 4,814 (2,36), 4,820 (2,56), 4,829 (1,85), 4,901 (2,91), 4,939 (7,55), 4,984 (7,90), 4,988 (7,98), 5,023 (3,07), 5,027 (3,07), 8,089 (5,07), 8,094 (5,27), 8,113 (5,31), 8,118 (5,35), 8,476 (6,64), 8,480 (6,41).

Приклад 407

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (79,3 мг, 243 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (32,5 мг, 291 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при

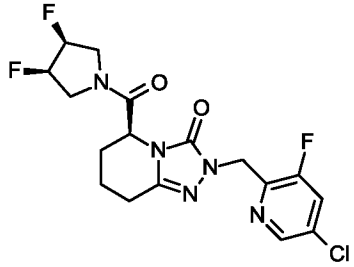
кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (32,5 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 64,1 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,90), -0,008 (8,03), 0,008 (7,55), 0,146 (0,90), 1,406 (0,80), 1,702 (10,07), 1,911 (2,84), 1,924 (3,75), 1,935 (3,96), 1,945 (3,69), 1,968 (1,91), 1,986 (2,79), 2,005 (3,99), 2,021 (3,59), 2,040 (2,58), 2,059 (1,44), 2,073 (6,46), 2,327 (0,98), 2,366 (0,90), 2,561 (10,79), 2,575 (5,21), 2,590 (1,91), 2,603 (3,19), 2,617 (1,38), 2,670 (1,12), 2,690 (0,98), 2,710 (1,01), 3,892 (1,36), 3,919 (2,74), 3,951 (2,71), 3,982 (2,71), 4,009 (1,59), 4,150 (1,17), 4,165 (1,28), 4,180 (1,06), 4,216 (2,10), 4,229 (2,15), 4,244 (1,91), 4,265 (2,71), 4,295 (2,63), 4,311 (1,38), 4,327 (1,59), 4,355 (2,50), 4,387 (1,67), 4,421 (1,25), 4,446 (1,65), 4,517 (8,93), 4,550 (1,49), 4,566 (1,46), 4,594 (0,93), 4,617 (1,14), 4,634 (1,33), 4,670 (1,25), 4,687 (1,36), 4,697 (1,22), 4,711 (1,01), 4,915 (4,60), 4,919 (4,62), 4,954 (16,00), 4,958 (15,95), 4,981 (8,43), 4,987 (8,05), 5,026 (2,39), 5,353 (1,67), 5,398 (1,70), 5,496 (1,65), 5,541 (1,67), 8,091 (8,53), 8,095 (8,96), 8,115 (8,77), 8,119 (9,09), 8,469 (5,93), 8,478 (5,95).

Приклад 408

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]кар-боніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



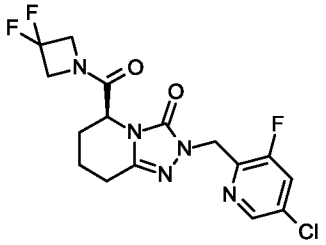
(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (79,3 мг, 243 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (41,8 мг, 291 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль), гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (41,8 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 61,7 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,54), -0,008 (5,15), 0,008 (5,00), 0,146 (0,58), 1,405 (0,52), 1,650 (1,84), 1,660 (2,36), 1,675 (3,11), 1,685 (4,35), 1,697 (5,00), 1,708 (4,91), 1,911 (1,80), 1,922 (1,29), 1,939 (2,40), 1,966 (1,56), 1,979 (2,94), 1,990 (2,55), 2,003 (1,82), 2,019 (2,17), 2,028 (2,27), 2,036 (2,38), 2,044 (2,38), 2,053 (2,21), 2,063 (1,95), 2,073 (16,00), 2,088 (1,14), 2,327 (0,60), 2,366 (0,67), 2,465 (0,99), 2,567 (6,16), 2,580 (3,43), 2,598 (1,22), 2,610 (1,93), 2,623 (0,97), 2,670 (0,73), 2,690 (0,88), 2,710 (0,71), 2,885 (0,86), 3,440 (0,66), 3,450 (1,18), 3,459 (0,79), 3,475 (1,42), 3,484 (2,55), 3,494 (1,95), 3,506 (1,99), 3,516 (2,06), 3,528 (2,14), 3,538 (2,38), 3,547 (1,44), 3,560 (1,07), 3,570 (1,56), 3,580 (0,97), 3,611 (1,61), 3,625 (1,84), 3,644 (1,18), 3,658 (1,37), 3,666 (1,87), 3,681 (3,58), 3,695 (2,36), 3,714 (2,90), 3,727 (2,66), 3,744 (2,14), 3,757 (2,21), 3,778 (1,70), 3,791 (1,11), 3,827 (0,77), 3,843 (1,05), 3,862 (1,63), 3,903 (1,14), 3,925 (1,54), 3,938 (1,78), 3,953 (1,11), 3,973 (1,74), 3,987 (1,72), 4,002 (1,12), 4,016 (1,01), 4,124 (1,09), 4,139 (1,24), 4,152 (1,22), 4,166 (2,15), 4,180 (1,39), 4,194 (1,24), 4,209 (1,09), 4,764 (5,23), 4,778 (6,95), 4,788 (4,87), 4,902 (4,40), 4,941 (11,19), 4,977 (5,60), 4,981 (5,96), 4,989 (6,24), 4,993 (6,07), 5,015 (1,99), 5,020 (2,08), 5,028 (2,66), 5,032 (2,59), 5,242 (1,22), 5,251 (1,87), 5,263 (1,82), 5,273 (1,93), 5,294 (1,20), 5,308 (1,11), 5,316 (1,20), 5,328 (1,50), 5,336 (1,50), 5,348 (1,61), 5,362 (1,52), 5,374 (2,12), 5,385 (2,19), 5,396 (1,82), 5,405 (1,67), 5,410 (1,65), 5,439 (1,09), 5,446 (1,20), 5,457 (1,56), 5,470 (1,50), 5,479 (1,56), 5,492 (1,18), 5,502 (0,75), 8,090 (6,39), 8,114 (6,56), 8,478 (9,27).

Приклад 409

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



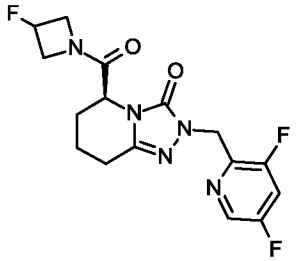
(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (79,3 мг, 243 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (37,7 мг, 291 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (120 мг, 316 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (37,7 мг, 291 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 730 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 78,3 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,72), -0,008 (16,00), 0,008 (14,28), 0,146 (1,61), 1,405 (0,77), 1,695 (5,71), 1,708 (8,45), 1,722 (7,26), 1,952 (2,97), 1,964 (4,40), 1,976 (4,04), 2,014 (1,96), 2,029 (3,27), 2,049 (4,10), 2,063 (3,03), 2,073 (6,48), 2,327 (2,14), 2,366 (1,96), 2,557 (7,26), 2,571 (9,99), 2,586 (4,88), 2,599 (1,78), 2,613 (2,68), 2,669 (2,44), 2,709 (2,02), 2,891 (0,48), 4,324 (2,97), 4,355 (4,82), 4,376 (4,76), 4,407 (2,86), 4,557 (6,72), 4,572 (10,83), 4,585 (6,42), 4,713 (3,03), 4,741 (3,45), 4,772 (1,61), 4,805 (1,61), 4,833 (3,39), 4,861 (2,91), 4,926 (3,51), 4,931 (3,39), 4,965 (14,16), 4,969 (13,86), 4,987 (14,22), 4,991 (14,28), 5,026 (3,33), 5,030 (3,39), 8,094 (9,16), 8,099 (9,52), 8,118 (9,40), 8,123 (9,64), 8,469 (12,61), 8,473 (12,97).

Приклад 410

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



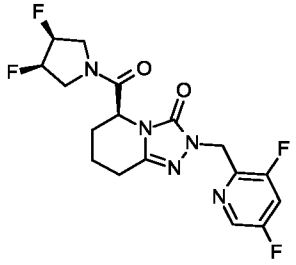
(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (34,2 мг, чистота 90 %, 99,2 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (48,9 мг, 129 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (52 мкл, 300 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (13,3 мг, 119 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,9 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,95 хв.; МС (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,23), 0,146 (2,23), 1,699 (11,85), 1,933 (4,77), 2,003 (4,62), 2,021 (4,46), 2,327 (4,54), 2,365 (3,85), 2,559 (12,31), 2,572 (5,54), 2,586 (2,08), 2,602 (3,00), 2,669 (4,31), 2,709 (3,31), 3,826 (1,15), 3,844 (1,69), 3,892 (1,85), 3,921 (3,15), 3,949 (3,23), 3,981 (3,15), 4,009 (2,08), 4,262 (3,46), 4,292 (2,92), 4,353 (2,69), 4,390 (2,00), 4,425 (2,08), 4,449 (2,15), 4,515 (10,92), 4,636 (1,69), 4,906 (4,54), 4,945 (16,00), 4,971 (9,31), 5,016 (2,62), 5,354 (2,08), 5,495 (2,08), 6,950 (6,23), 7,078 (6,69), 7,206 (6,31), 7,926 (4,38), 7,932 (4,69), 7,952 (8,23), 7,974 (4,69), 8,458 (9,00).

Приклад 411

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



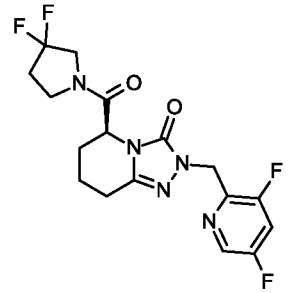
(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (34,2 мг, 90 % чистота, 99,2 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (48,9 мг, 129 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (52 мкл, 300 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (17,1 мг, 119 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,7 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,87), -0,008 (16,00), 0,008 (14,04), 0,146 (1,77), 1,695 (3,14), 1,707 (2,94), 1,936 (1,37), 1,977 (1,57), 2,018 (1,37), 2,035 (1,37), 2,327 (2,85), 2,366 (2,65), 2,563 (4,91), 2,609 (1,57), 2,669 (3,24), 2,710 (2,94), 3,449 (1,18), 3,483 (1,77), 3,495 (1,37), 3,505 (1,47), 3,528 (1,57), 3,538 (1,57), 3,570 (1,08), 3,610 (1,18), 3,625 (1,28), 3,644 (0,88), 3,666 (1,18), 3,681 (2,26), 3,695 (1,77), 3,714 (1,77), 3,727 (1,67), 3,745 (1,47), 3,756 (1,37), 3,778 (1,18), 3,845 (1,87), 3,926 (0,98), 3,938 (1,08), 3,973 (1,08), 3,988 (1,08), 4,168 (1,47), 4,182 (0,88), 4,195 (0,79), 4,762 (3,04), 4,777 (3,93), 4,787 (2,75), 4,893 (2,45), 4,932 (5,99), 4,968 (3,14), 4,980 (3,34), 5,020 (1,47), 5,274 (1,18), 5,348 (0,98), 5,374 (1,37), 5,457 (0,98), 7,928 (1,67), 7,950 (3,14), 7,973 (1,57), 8,465 (5,60).

Приклад 412

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (34,2 мг, чистота 90 %, 99,2 мкмоль) закладали у ТГФ (1,0 мл), а потім додавали HBTU (48,9 мг, 129 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (52 мкл, 300 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (17,1 мг, 119 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,9 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

Питоме обертання площини поляризації: -19,10 (589 нм, 0,5200 г/100 $см^3$ хлороформу)

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,77 хв., е.н. = 98,5 % [колонка: Daicel Chiralpak® AZ-3 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/і-пропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

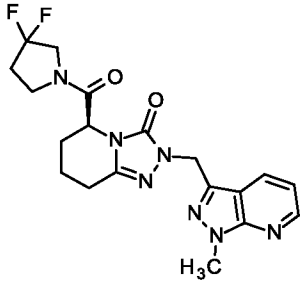
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,80), 0,008 (16,00), 0,146 (1,69), 1,693 (3,83), 1,957 (2,03), 2,086 (3,61), 2,328 (3,27), 2,366 (4,06), 2,566 (6,20), 2,670 (3,27), 2,710 (3,49), 3,530 (2,25), 3,550 (3,27), 3,666 (1,69), 3,700 (1,92), 3,734 (1,69), 3,765 (2,37), 3,800 (2,48), 3,845 (1,46),

3,890 (0,90), 3,907 (1,92), 3,933 (1,46), 3,991 (1,24), 4,033 (1,13), 4,168 (1,24), 4,198 (1,13), 4,739 (2,37), 4,749 (1,58), 4,819 (2,14), 4,895 (2,59), 4,933 (6,42), 4,978 (6,31), 5,015 (2,48), 7,925 (2,37), 7,930 (2,37), 7,949 (3,72), 7,972 (2,25), 7,978 (2,25), 8,463 (7,89), 8,469 (7,66).

Приклад 413

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



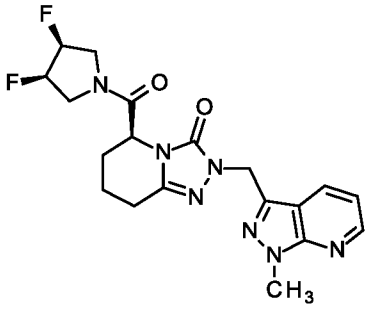
(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (38,0 мг, 116 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (60 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (19,9 мг, 139 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (19,9 мг, 139 мкмоль). Після 6 годин перемішування додавали N,N-діізопропілетиламін (60 мкл, 350 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,9 мг (чистота 93 %, 75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,81), -0,008 (6,99), 0,008 (5,93), 0,146 (0,77), 1,160 (3,00), 1,178 (6,33), 1,196 (3,08), 1,405 (1,06), 1,686 (0,59), 1,983 (0,62), 2,327 (1,35), 2,366 (1,50), 2,523 (4,58), 2,670 (1,32), 2,710 (1,43), 3,064 (0,51), 3,083 (1,72), 3,095 (1,76), 3,101 (1,68), 3,113 (1,65), 3,131 (0,51), 3,549 (0,84), 3,567 (0,99), 3,670 (0,48), 3,703 (0,55), 3,783 (0,81), 3,807 (0,55), 3,928 (0,51), 4,027 (16,00), 4,767 (0,66), 4,828 (0,48), 4,836 (0,55), 5,111 (7,91), 7,186 (1,61), 7,197 (1,68), 7,206 (1,79), 7,217 (1,76), 8,151 (1,50), 8,170 (1,46), 8,544 (1,72), 8,548 (1,76), 8,555 (1,83), 8,559 (1,68).

Приклад 414

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]-піридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (38,0 мг, 116 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (60 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (19,9 мг, 139 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (19,9 мг, 139 мкмоль). Після перемішування протягом 6 годин додавали N,N-діізопропілетиламін (60 мкл, 350 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 33,6 мг

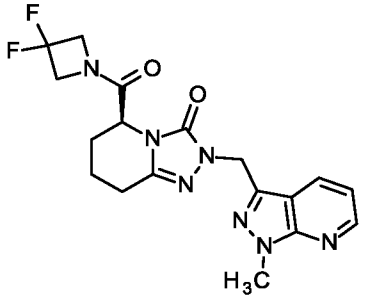
(70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,77), -0,008 (16,00), 0,008 (9,91), 0,146 (1,20), 1,699 (0,68), 1,989 (0,80), 2,327 (3,59), 2,366 (4,10), 2,523 (14,98), 2,670 (2,39), 2,710 (1,88), 3,545 (0,74), 3,700 (0,80), 3,928 (0,74), 4,028 (13,27), 4,185 (0,57), 4,798 (1,37), 5,111 (6,78), 5,289 (0,51), 7,182 (1,02), 7,188 (1,20), 7,193 (1,08), 7,199 (1,37), 7,208 (1,37), 7,213 (1,08), 7,219 (1,14), 8,147 (1,08), 8,153 (1,20), 8,167 (1,08), 8,173 (1,14), 8,548 (1,94), 8,555 (1,99), 8,559 (1,94).

Приклад 415

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



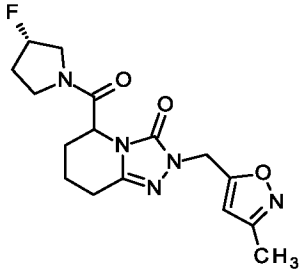
(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (38,0 мг, 116 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (60 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (18,0 мг, 139 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,8 мг (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,90), 0,008 (6,58), 0,146 (0,85), 1,689 (1,45), 1,968 (0,80), 2,033 (0,65), 2,366 (1,55), 2,523 (4,93), 2,559 (2,04), 2,602 (0,45), 2,710 (1,50), 4,026 (16,00), 4,368 (0,80), 4,395 (0,75), 4,595 (1,00), 4,609 (1,50), 4,621 (1,05), 4,717 (0,50), 4,744 (0,55), 4,861 (0,60), 5,122 (7,13), 7,191 (1,60), 7,202 (1,74), 7,211 (1,69), 7,222 (1,64), 8,153 (1,74), 8,157 (1,79), 8,173 (1,74), 8,177 (1,60), 8,545 (1,79), 8,549 (1,79), 8,556 (1,74), 8,560 (1,64).

Приклад 416

(5RS)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (рацемат)



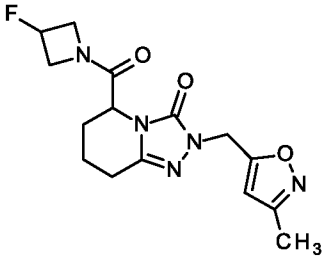
(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (60,0 мг, 216 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (123 мг, 323 мкмоль) і триетиламін (90 мкл, 650 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (3S)-3-фторпіролідин (28,8 мг, 323 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 24,3 мг (32 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,93), 0,008 (1,11), 1,721 (0,98), 1,733 (1,10), 1,988 (1,00), 2,040 (0,46), 2,073 (1,80), 2,104 (0,82), 2,136 (0,64), 2,203 (16,00), 2,238 (0,46), 2,268 (0,50), 2,300 (0,64), 2,303 (0,68), 2,327 (0,41), 2,523 (1,89), 2,571 (1,07), 2,595 (1,09), 2,608 (1,43), 2,620 (0,83), 2,650 (0,49), 2,665 (0,50), 2,669 (0,49), 3,345 (0,40), 3,357 (0,54), 3,501 (0,52), 3,508 (0,55), 3,522 (0,69), 3,550 (0,56), 3,569 (0,49), 3,595 (0,91), 3,632 (0,66), 3,653 (0,72), 3,677 (0,52), 3,743 (0,66), 3,775 (0,51), 3,783 (0,46), 3,854 (0,61), 3,940 (0,52), 4,739 (0,43), 4,745 (0,46), 4,812 (0,49), 4,845 (0,42), 4,851 (0,45), 4,946 (5,75), 5,259 (0,41), 5,389 (0,47), 6,226 (2,65).

Приклад 417

(5RS)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (рацемат)



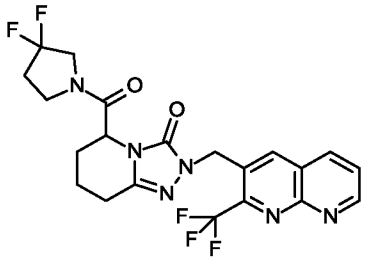
(5RS)-2-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат) (60,0 мг, 216 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (123 мг, 323 мкмоль) і триетиламін (90 мкл, 650 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (36,1 мг, 323 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 19,2 мг (27 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,714 (1,68), 1,949 (0,76), 2,029 (0,69), 2,072 (0,96), 2,201 (16,00), 2,293 (1,37), 2,585 (1,67), 2,598 (2,00), 2,612 (1,02), 2,639 (0,61), 2,670 (0,45), 3,928 (0,55), 3,954 (0,54), 3,988 (0,53), 4,269 (0,58), 4,300 (0,50), 4,364 (0,45), 4,528 (1,44), 4,541 (2,10), 4,554 (1,49), 4,950 (5,39), 6,234 (3,50), 6,924 (0,44).

Приклад 418

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (62,7 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (21,9 мг, 153 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 23,1 мг (38 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

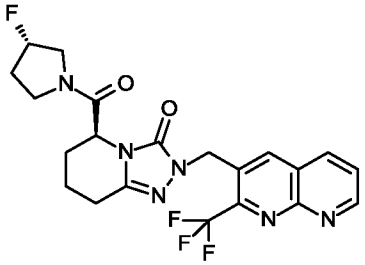
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,63), -0,008 (16,00), 0,008 (12,96), 0,146 (1,63), 1,690 (1,01), 1,783 (1,30), 2,060 (1,95), 2,073 (2,17), 2,092 (2,06), 2,327 (1,23), 2,366 (1,27), 2,445 (1,16), 2,523 (4,45), 2,564 (2,39), 2,584 (2,79), 2,599 (2,57), 2,612 (1,92), 2,625 (1,41), 2,639

(1,48), 2,650 (2,46), 2,664 (1,88), 2,690 (1,09), 2,709 (1,23), 3,578 (1,85), 3,597 (3,00), 3,616 (1,48), 3,722 (1,16), 3,756 (1,34), 3,790 (0,76), 3,813 (2,28), 3,839 (1,52), 3,913 (0,58), 3,931 (1,30), 3,957 (0,87), 3,993 (0,43), 4,020 (0,76), 4,064 (0,69), 4,092 (0,47), 4,174 (0,47), 4,202 (0,76), 4,230 (0,80), 4,855 (1,05), 4,868 (1,70), 4,877 (1,01), 4,922 (1,12), 4,937 (1,67), 4,946 (1,01), 5,218 (10,28), 7,815 (2,68), 7,825 (2,79), 7,835 (2,75), 7,846 (2,79), 8,377 (4,16), 8,385 (4,02), 8,560 (3,40), 8,564 (3,44), 8,580 (3,29), 8,585 (3,11), 9,242 (3,73), 9,247 (3,95), 9,252 (3,87), 9,257 (3,55).

Приклад 419

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



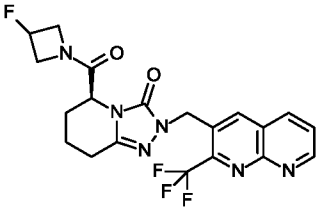
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (62,7 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (1:1) (19,2 мг, 153 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,2 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,14 хв.; МС (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,73), -0,008 (16,00), 0,008 (12,57), 0,146 (1,73), 1,782 (0,41), 2,109 (0,72), 2,323 (0,90), 2,327 (1,17), 2,366 (1,13), 2,518 (4,56), 2,523 (3,76), 2,581 (0,45), 2,669 (1,51), 2,710 (1,24), 3,453 (11,33), 3,669 (0,72), 3,780 (0,53), 3,880 (0,53), 4,849 (0,49), 5,217 (2,30), 7,817 (0,90), 7,827 (0,90), 7,838 (0,87), 7,848 (0,90), 8,368 (1,69), 8,570 (0,79), 8,590 (0,72), 9,242 (0,87), 9,246 (0,90), 9,252 (0,87), 9,257 (0,79).

Приклад 420

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)-1,8-нафтиридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 127 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (62,7 мг, 165 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (66 мкл, 380 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (17,0 мг, 153 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 20,0 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

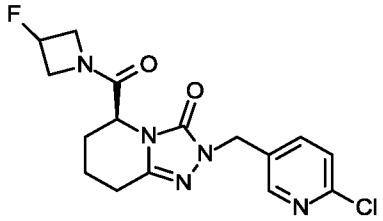
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 451 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,80), -0,008 (16,00), 0,008 (14,79), 0,146 (1,84), 1,759 (1,34), 2,045 (1,72), 2,328 (1,59), 2,366 (1,55), 2,639 (2,64), 2,651 (1,51), 2,669 (2,14), 2,710 (1,51), 3,976 (0,96), 4,280 (0,88), 4,640 (2,26), 4,654 (3,35), 4,665 (2,18), 5,217 (8,00), 5,406 (0,63), 5,549 (0,63), 7,814 (3,18), 7,824 (3,18), 7,835 (3,35), 7,845 (3,31), 8,384 (3,77), 8,558 (2,35), 8,579 (2,30), 9,241 (3,39), 9,246 (3,64), 9,252 (3,73), 9,257 (3,35).

Приклад 421

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-

гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



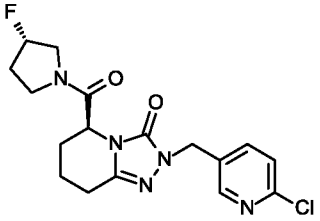
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 162 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (79,8 мг, 211 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (21,7 мг, 194 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 21,0 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,64), -0,008 (6,53), 0,008 (4,72), 0,146 (0,64), 1,648 (1,11), 1,662 (1,43), 1,672 (2,04), 1,696 (3,22), 1,707 (3,33), 1,719 (3,12), 1,956 (2,12), 1,966 (1,95), 2,002 (1,74), 2,012 (1,71), 2,023 (1,87), 2,327 (0,49), 2,523 (1,99), 2,576 (3,91), 2,590 (5,43), 2,604 (2,71), 2,619 (1,02), 2,632 (1,76), 2,646 (0,72), 2,670 (0,52), 3,897 (0,69), 3,926 (1,46), 3,957 (1,54), 3,989 (1,43), 4,020 (0,85), 4,154 (0,63), 4,169 (0,72), 4,185 (0,58), 4,208 (0,80), 4,223 (1,29), 4,238 (1,27), 4,253 (1,21), 4,270 (1,58), 4,291 (1,46), 4,322 (1,18), 4,360 (1,07), 4,394 (0,93), 4,429 (0,66), 4,456 (0,89), 4,503 (0,67), 4,518 (0,83), 4,538 (3,62), 4,551 (5,54), 4,564 (3,58), 4,598 (0,52), 4,632 (0,61), 4,646 (0,69), 4,659 (0,63), 4,684 (0,69), 4,700 (0,72), 4,724 (0,53), 4,883 (16,00), 5,351 (0,91), 5,406 (0,93), 5,494 (0,89), 5,541 (0,77), 5,548 (0,89), 6,515 (0,69), 7,503 (5,54), 7,523 (6,98), 7,694 (4,39), 7,714 (3,70), 8,305 (5,65).

Приклад 422

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



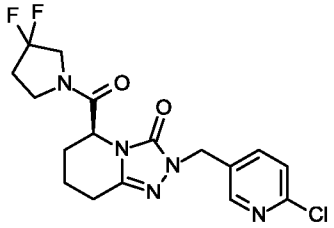
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 162 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (79,8 мг, 211 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (24,4 мг, 194 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,1 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (1,05), 1,720 (2,57), 1,727 (2,64), 1,870 (0,64), 1,894 (0,61), 1,904 (0,81), 1,968 (0,58), 1,993 (1,05), 2,020 (1,59), 2,042 (1,32), 2,058 (1,52), 2,074 (1,86), 2,085 (2,16), 2,094 (2,00), 2,101 (2,00), 2,121 (1,39), 2,135 (1,42), 2,217 (0,95), 2,237 (0,88), 2,266 (1,15), 2,519 (3,96), 2,524 (4,19), 2,563 (1,96), 2,578 (1,66), 2,602 (2,47), 2,646 (0,91), 2,670 (0,41), 3,344 (1,01), 3,357 (0,85), 3,365 (0,81), 3,393 (0,81), 3,401 (0,78), 3,454 (0,64), 3,464 (0,64), 3,490 (0,85), 3,499 (0,74), 3,606 (0,74), 3,632 (2,77), 3,649 (2,27), 3,655 (2,06), 3,675 (1,76), 3,697 (1,22), 3,721 (1,32), 3,740 (2,10), 3,764 (1,69), 3,783 (1,22), 3,850 (2,40), 4,678 (1,32), 4,687 (1,52), 4,694 (1,56), 4,703 (1,25), 4,736 (1,69), 4,745 (1,83), 4,751 (1,89), 4,760 (1,35), 4,880 (16,00), 5,257 (1,18), 5,380 (1,52), 5,388 (1,49), 5,509 (0,88), 7,504 (4,87), 7,524 (5,92), 7,683 (2,23), 7,690 (3,92), 7,696 (2,44), 7,704 (1,83), 7,710 (3,11), 7,717 (1,76), 8,296 (4,06), 8,302 (3,55).

Приклад 423

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



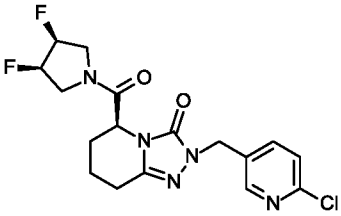
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 162 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (79,8 мг, 211 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (85 мкл, 490 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (27,9 мг, 194 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,2 мг (50 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,66 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,50), -0,008 (4,74), 0,008 (4,04), 0,146 (0,47), 1,660 (1,02), 1,727 (1,22), 1,996 (1,41), 2,007 (1,46), 2,043 (1,07), 2,050 (1,07), 2,059 (0,97), 2,073 (7,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,64), 2,380 (0,87), 2,409 (1,04), 2,424 (0,99), 2,451 (0,82), 2,560 (2,51), 2,569 (3,00), 2,585 (2,75), 2,602 (2,68), 2,645 (0,77), 2,670 (0,69), 2,710 (0,47), 3,529 (1,07), 3,535 (1,14), 3,546 (1,74), 3,556 (1,89), 3,565 (1,12), 3,575 (0,99), 3,665 (1,14), 3,699 (1,29), 3,742 (0,62), 3,776 (1,54), 3,807 (2,41), 3,825 (0,60), 3,886 (0,57), 3,906 (1,24), 3,931 (0,87), 3,951 (0,45), 3,990 (0,79), 4,018 (0,52), 4,034 (0,72), 4,061 (0,42), 4,144 (0,47), 4,175 (0,72), 4,200 (0,72), 4,749 (1,07), 4,764 (1,44), 4,773 (1,04), 4,821 (1,12), 4,836 (1,46), 4,845 (1,19), 4,884 (16,00), 7,505 (4,99), 7,525 (6,28), 7,686 (3,32), 7,692 (3,40), 7,707 (2,70), 7,713 (2,73), 8,296 (4,94), 8,302 (4,79).

Приклад 424

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



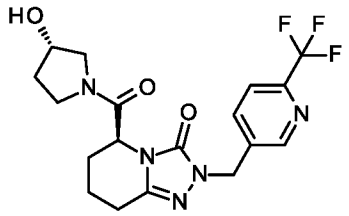
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 227 мкмоль) закладали у ТГФ (4,0 мл), а потім додавали HBTU (112 мг, 295 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (39,1 мг, 272 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 66,6 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,29), -0,008 (12,08), 0,008 (10,65), 0,146 (1,38), 1,656 (1,21), 1,729 (1,51), 1,968 (1,25), 2,013 (1,73), 2,073 (3,54), 2,327 (1,60), 2,366 (1,12), 2,563 (2,59), 2,588 (2,33), 2,601 (2,93), 2,644 (1,08), 2,669 (1,73), 2,710 (1,25), 3,532 (1,25), 3,577 (0,82), 3,626 (0,99), 3,683 (1,51), 3,700 (1,51), 3,731 (1,29), 3,752 (1,21), 3,866 (0,78), 3,937 (0,95), 3,973 (0,86), 3,988 (0,91), 4,170 (0,91), 4,797 (3,19), 4,884 (16,00), 5,274 (0,95), 5,349 (0,91), 5,389 (1,16), 7,506 (4,27), 7,526 (5,13), 7,680 (1,94), 7,688 (3,15), 7,695 (2,42), 7,709 (2,59), 7,716 (1,90), 8,297 (5,65).

Приклад 425

(5S)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



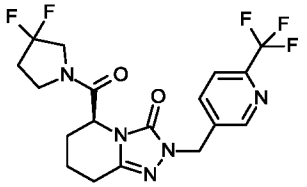
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 175 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HATU (86,6 мг, 228 мкмоль) і триетиламін (73 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (26,0 мг, 210 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,00 мг (чистота 92 %, 1 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,99 хв.; МС (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,69), 0,008 (0,58), 1,637 (0,77), 1,644 (0,75), 1,650 (0,83), 1,663 (1,03), 1,677 (0,98), 1,689 (0,86), 1,736 (2,05), 1,751 (1,94), 1,774 (1,47), 1,783 (1,06), 1,828 (0,46), 1,840 (0,61), 1,851 (1,28), 1,862 (1,57), 1,873 (1,33), 1,883 (1,65), 1,894 (1,33), 1,905 (0,93), 1,939 (0,53), 1,973 (1,71), 1,985 (1,87), 1,997 (2,24), 2,007 (2,18), 2,019 (2,06), 2,029 (1,92), 2,036 (1,50), 2,045 (1,31), 2,057 (1,10), 2,065 (1,19), 2,073 (1,20), 2,523 (1,16), 2,561 (1,75), 2,575 (1,29), 2,597 (1,55), 2,608 (2,72), 2,619 (1,46), 2,638 (0,72), 2,650 (1,08), 2,661 (0,60), 3,204 (0,72), 3,236 (1,03), 3,343 (1,75), 3,369 (1,82), 3,379 (2,23), 3,397 (1,40), 3,419 (0,57), 3,434 (0,59), 3,443 (0,61), 3,457 (1,07), 3,464 (1,17), 3,473 (0,55), 3,485 (1,17), 3,550 (0,84), 3,567 (1,42), 3,573 (1,63), 3,589 (1,08), 3,599 (0,79), 3,640 (0,94), 3,651 (1,41), 3,667 (0,92), 3,678 (1,09), 3,756 (0,58), 4,270 (1,41), 4,363 (1,43), 4,696 (0,83), 4,705 (0,97), 4,712 (1,06), 4,720 (0,84), 4,739 (1,24), 4,752 (1,60), 4,761 (1,16), 4,806 (0,64), 4,815 (0,73), 4,821 (0,85), 4,830 (0,66), 4,964 (2,61), 5,005 (10,49), 5,078 (2,55), 5,087 (2,46), 7,909 (16,00), 8,640 (4,92).

Приклад 426

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, чистота 85 %, 248 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (122 мг, 323 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 750 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (42,8 мг, 298 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (122 мг, 323 мкмоль) і гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (42,8 мг, 298 мкмоль). Після перемішування протягом 48 годин при кімнатній температурі додавали N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 750 мкмоль) і перемішувалиі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 79,6 мг (72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

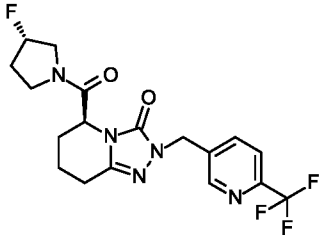
РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,48), -0,008 (6,41), 0,008 (3,51), 0,146 (0,45), 1,375 (0,48), 1,405 (1,49), 1,663 (1,24), 1,673 (1,15), 1,736 (1,52), 1,753 (1,60), 1,879 (0,96), 1,973 (1,38), 2,008 (1,88), 2,018 (1,83), 2,033 (1,72), 2,043 (1,49), 2,051 (1,35), 2,059 (1,24), 2,073 (1,86), 2,087 (0,90), 2,327 (0,59), 2,366 (0,93), 2,382 (1,12), 2,410 (1,77), 2,430 (2,33), 2,524 (3,77), 2,569 (3,63), 2,579 (2,76), 2,593 (2,87), 2,610 (3,09), 2,623 (1,63), 2,641 (0,70), 2,653 (1,01), 2,665 (0,96), 2,710 (0,53), 3,534 (1,38), 3,541 (1,55), 3,551 (2,11), 3,561 (2,17), 3,570 (1,29), 3,580 (1,07), 3,637 (0,45), 3,670 (1,32), 3,704 (1,52), 3,738 (0,79), 3,747 (0,93), 3,782 (1,97), 3,813 (2,59), 3,830 (0,70), 3,847 (0,42), 3,891 (0,76), 3,910 (1,49), 3,928 (0,84), 3,936 (1,04), 3,954 (0,53), 3,965 (0,51), 3,994

(0,93), 4,009 (0,51), 4,023 (0,70), 4,038 (0,84), 4,065 (0,51), 4,149 (0,59), 4,180 (0,84), 4,205 (0,87), 4,767 (1,35), 4,781 (1,69), 4,791 (1,21), 4,837 (1,32), 4,847 (1,52), 4,853 (1,63), 4,862 (1,15), 4,970 (0,56), 5,011 (14,23), 7,909 (16,00), 7,912 (15,38), 8,641 (5,34).

Приклад 427

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



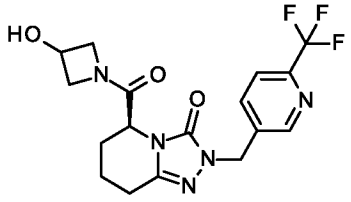
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (1000 мг, 2,92 ммоль) закладали у ТГФ (18 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (1,44 г, 3,80 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (1,5 мл, 8,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (404 мг, 3,21 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали N,N-діізопропілетиламін (1,5 мл, 8,8 ммоль) і знову перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 797 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,38), 0,008 (1,26), 1,701 (1,17), 1,712 (1,38), 1,726 (2,00), 1,736 (2,23), 1,883 (0,48), 1,906 (0,51), 1,923 (0,69), 1,997 (0,78), 2,005 (0,71), 2,022 (0,83), 2,032 (1,29), 2,053 (1,08), 2,073 (2,09), 2,088 (1,68), 2,104 (2,05), 2,124 (1,15), 2,139 (1,40), 2,173 (0,41), 2,221 (0,76), 2,243 (0,69), 2,256 (0,74), 2,270 (1,03), 2,327 (0,53), 2,366 (0,55), 2,519 (2,48), 2,523 (2,09), 2,562 (1,54), 2,566 (1,52), 2,572 (1,59), 2,588 (1,33), 2,614 (2,30), 2,657 (0,90), 2,670 (0,87), 2,710 (0,53), 3,275 (0,69), 3,350 (0,62), 3,362 (0,60), 3,371 (0,64), 3,398 (0,74), 3,407 (0,74), 3,459 (0,55), 3,468 (0,57), 3,495 (0,78), 3,504 (0,74), 3,610 (0,51), 3,637 (2,16), 3,654 (1,86), 3,661 (1,86), 3,681 (1,54), 3,703 (0,97), 3,727 (1,06), 3,746 (1,89), 3,769 (1,36), 3,775 (1,40), 3,789 (1,15), 3,857 (2,28), 4,694 (1,10), 4,703 (1,33), 4,710 (1,38), 4,719 (1,10), 4,752 (1,43), 4,761 (1,56), 4,767 (1,82), 4,776 (1,36), 5,008 (14,51), 5,260 (1,13), 5,383 (1,33), 5,391 (1,40), 5,511 (0,78), 7,911 (16,00), 7,914 (10,30), 8,642 (4,76).

Приклад 428

(5S)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (65,0 мг, 190 мкмоль) закладали у ТГФ при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (93,9 мг, 247 мкмоль) і триетиламін (79 мкл, 570 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (25,0 мг, 228 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ

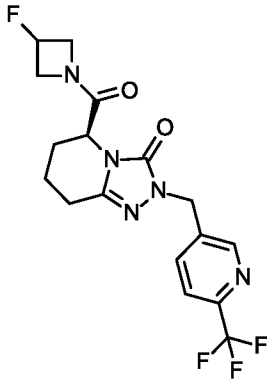
(Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,00 мг (1 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,09), -0,008 (15,61), 0,008 (16,00), 0,146 (2,16), 2,327 (4,71), 2,366 (2,16), 2,669 (4,41), 2,709 (2,40), 4,534 (2,09), 5,010 (4,48), 5,803 (1,93), 7,908 (5,87), 8,644 (3,25).

Приклад 429

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



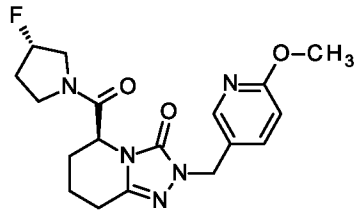
(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 292 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (144 мг, 380 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (39,1 мг, 351 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 74,0 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,658 (1,45), 1,670 (1,85), 1,683 (2,02), 1,694 (2,48), 1,708 (2,77), 1,961 (1,98), 1,975 (1,90), 2,004 (1,65), 2,025 (1,68), 2,359 (0,41), 2,579 (3,40), 2,593 (4,36), 2,606 (2,24), 2,622 (0,89), 2,635 (1,39), 2,648 (0,64), 2,662 (0,41), 3,898 (0,65), 3,925 (1,33), 3,956 (1,38), 3,986 (1,29), 4,017 (0,76), 4,153 (0,58), 4,168 (0,66), 4,181 (0,58), 4,206 (0,78), 4,222 (1,20), 4,236 (1,17), 4,250 (1,09), 4,269 (1,43), 4,290 (1,27), 4,321 (0,95), 4,359 (1,03), 4,393 (0,82), 4,429 (0,61), 4,455 (0,79), 4,505 (0,69), 4,518 (0,83), 4,550 (3,29), 4,562 (4,78), 4,575 (3,11), 4,597 (0,48), 4,630 (0,56), 4,646 (0,65), 4,681 (0,63), 4,699 (0,62), 4,724 (0,46), 5,004 (12,79), 5,347 (0,79), 5,401 (0,77), 5,489 (0,79), 5,543 (0,75), 7,905 (16,00), 8,642 (6,38).

Приклад 430

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



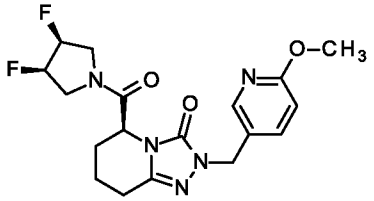
(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (390 мг, 1,28 ммоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (632 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (670 мкл, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (193 мг, 1,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 98,9 мг (20 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,26), 1,706 (0,98), 1,718 (1,14), 2,003 (0,53), 2,048 (0,45), 2,073 (0,60), 2,083 (0,66), 2,108 (0,58), 2,134 (0,43), 2,524 (1,18), 2,565 (0,60), 2,593 (0,91), 3,632 (1,01), 3,650 (0,75), 3,677 (0,48), 3,718 (0,42), 3,736 (0,77), 3,765 (0,54), 3,781 (0,53), 3,827 (16,00), 3,851 (0,91), 4,661 (0,43), 4,671 (0,50), 4,677 (0,55), 4,686 (0,45), 4,719 (0,57), 4,727 (0,67), 4,734 (0,76), 4,743 (0,60), 4,762 (5,88), 5,258 (0,42), 5,389 (0,56), 6,784 (2,23), 6,806 (2,39), 7,551 (0,72), 7,557 (1,53), 7,563 (0,93), 7,572 (0,71), 7,578 (1,46), 7,584 (0,86), 8,054 (1,92).

Приклад 431

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



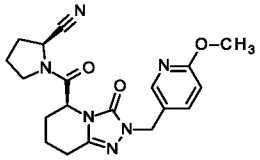
(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (390 мг, 1,28 ммоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (632 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (670 мкл, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (221 мг, 1,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 111 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,88), 0,008 (0,85), 1,657 (0,55), 1,695 (0,52), 1,707 (0,63), 1,716 (0,71), 1,730 (0,60), 1,948 (0,53), 1,956 (0,47), 1,994 (0,68), 2,003 (0,53), 2,018 (0,42), 2,029 (0,48), 2,037 (0,53), 2,045 (0,50), 2,052 (0,41), 2,073 (0,81), 2,525 (0,94), 2,575 (0,99), 2,588 (1,28), 2,599 (0,72), 2,630 (0,43), 3,482 (0,43), 3,491 (0,41), 3,532 (0,52), 3,539 (0,47), 3,625 (0,42), 3,666 (0,41), 3,679 (0,56), 3,686 (0,47), 3,699 (0,72), 3,713 (0,46), 3,722 (0,55), 3,752 (0,47), 3,764 (0,45), 3,825 (14,71), 3,828 (16,00), 3,935 (0,40), 4,169 (0,44), 4,766 (8,26), 5,275 (0,42), 5,376 (0,42), 5,386 (0,47), 5,398 (0,40), 6,785 (1,86), 6,806 (2,01), 7,547 (0,88), 7,555 (1,43), 7,562 (1,08), 7,569 (0,92), 7,576 (1,40), 7,583 (1,01), 8,054 (2,30).

Приклад 432

(2S)-1-({(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-іл}карбоніл)піролідин-2-карбонітрил



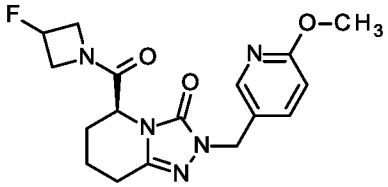
(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (390 мг, 1,28 ммоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (632 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (670 мкл, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (2S)-піролідин-2-карбонітрилу (204 мг, 1,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 109 мг (18 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,93), 0,008 (0,87), 1,988 (0,50), 2,027 (0,70), 2,045 (0,98), 2,059 (1,43), 2,076 (1,42), 2,093 (0,73), 2,104 (0,58), 2,115 (0,48), 2,135 (0,50), 2,148 (0,61), 2,159 (0,53), 2,206 (0,71), 2,225 (0,67), 2,237 (0,42), 2,562 (0,56), 2,573 (0,59), 2,587 (0,46), 2,608 (0,41), 2,620 (0,75), 2,632 (0,43), 2,899 (0,83), 3,670 (1,14), 3,686 (2,31), 3,703 (1,10), 3,828 (16,00), 4,767 (3,05), 4,772 (2,80), 4,786 (0,78), 4,793 (1,36), 4,803 (1,54), 4,813 (1,53), 4,823 (0,80), 6,788 (1,71), 6,810 (1,83), 7,550 (1,02), 7,556 (1,09), 7,571 (1,03), 7,577 (1,07), 8,051 (1,46), 8,056 (1,52).

Приклад 433

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



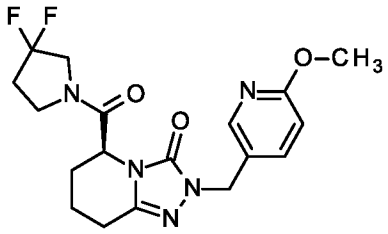
(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (390 мг, 1,28 ммоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (632 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (670 мкл, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (172 мг, 1,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 82,9 мг (18 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,55 хв.; МС (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,77), 0,008 (0,79), 1,697 (1,16), 1,940 (0,55), 2,002 (0,46), 2,013 (0,50), 2,524 (1,06), 2,564 (1,20), 2,578 (1,49), 2,591 (0,77), 2,620 (0,48), 3,825 (16,00), 3,955 (0,41), 4,252 (0,44), 4,517 (0,94), 4,529 (1,44), 4,542 (0,94), 4,769 (4,35), 6,783 (1,53), 6,804 (1,66), 7,561 (1,13), 7,582 (1,11), 8,061 (1,73).

Приклад 434

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



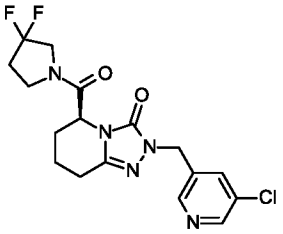
(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (390 мг, 1,28 ммоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (632 мг, 1,67 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (670 мкл, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (221 мг, 1,54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 113 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 394 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,54), 0,008 (0,53), 1,688 (0,41), 1,711 (0,48), 1,970 (0,42), 1,978 (0,42), 1,988 (0,48), 1,996 (0,44), 2,003 (0,43), 2,571 (1,03), 2,587 (1,08), 2,602 (0,57), 3,535 (0,42), 3,544 (0,64), 3,555 (0,70), 3,663 (0,41), 3,697 (0,46), 3,776 (0,65), 3,805 (0,80), 3,826 (16,00), 3,906 (0,47), 4,728 (0,41), 4,737 (0,47), 4,743 (0,54), 4,752 (0,49), 4,766 (6,00), 4,802 (0,43), 4,812 (0,47), 4,817 (0,53), 6,784 (1,80), 6,806 (1,94), 7,553 (1,14), 7,559 (1,17), 7,574 (1,11), 7,580 (1,14), 8,052 (1,50), 8,058 (1,50).

Приклад 435

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



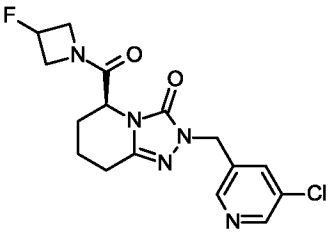
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (80,3 мг, 260 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (128 мг, 338 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (44,8 мг, 312 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,0 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,78), 0,146 (1,81), 1,672 (0,93), 1,733 (1,14), 1,882 (1,08), 1,975 (1,60), 2,072 (1,08), 2,327 (2,12), 2,366 (2,01), 2,572 (2,84), 2,583 (2,22), 2,598 (2,01), 2,616 (2,22), 2,669 (2,43), 2,709 (1,91), 3,550 (1,55), 3,561 (1,65), 3,670 (0,98), 3,704 (1,19), 3,744 (0,72), 3,777 (1,34), 3,809 (2,01), 3,893 (0,62), 3,911 (1,19), 3,937 (0,83), 3,990 (0,72), 4,033 (0,72), 4,182 (0,72), 4,204 (0,72), 4,765 (0,98), 4,780 (1,34), 4,852 (1,29), 4,917 (13,42), 7,757 (4,34), 8,421 (4,44), 8,562 (4,03), 8,568 (3,77).

Приклад 436

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



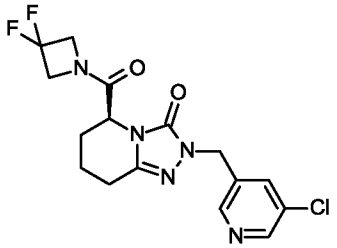
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (80,3 мг, 260 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (128 мг, 338 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (34,8 мг, 312 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (49 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (23 мкл, 125 мкмоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,1 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,57 хв.; МС (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,83), 0,008 (0,80), 1,651 (0,61), 1,665 (0,79), 1,675 (1,03), 1,690 (1,16), 1,700 (1,51), 1,714 (1,68), 1,723 (1,58), 1,909 (0,49), 1,953 (0,99), 1,963 (1,10), 1,972 (1,01), 1,986 (0,90), 1,995 (0,74), 2,012 (0,88), 2,022 (0,90), 2,032 (0,99), 2,057 (0,66), 2,074 (16,00), 2,520 (1,07), 2,524 (0,97), 2,566 (1,41), 2,573 (1,38), 2,591 (2,03), 2,605 (2,84), 2,618 (1,45), 2,634 (0,55), 2,646 (0,92), 2,660 (0,43), 2,690 (0,60), 3,932 (0,79), 3,962 (0,80), 3,994 (0,79), 4,023 (0,46), 4,215 (0,43), 4,228 (0,70), 4,243 (0,67), 4,257 (0,64), 4,274 (0,83), 4,297 (0,77), 4,327 (0,60), 4,366 (0,55), 4,400 (0,50), 4,461 (0,51), 4,524 (0,43), 4,556 (2,02), 4,568 (2,95), 4,581 (2,13), 4,921 (8,65), 5,192 (0,68), 5,347 (0,77), 5,354 (0,83), 5,402 (0,67), 5,410 (0,72), 5,490 (0,53), 5,497 (0,60), 5,545 (0,50), 5,552 (0,56), 7,775 (2,69), 8,432 (4,55), 8,572 (3,67), 8,577 (3,79).

Приклад 437

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тет-рагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



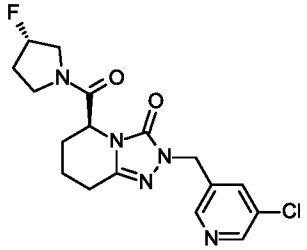
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (80,3 мг, 260 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (128 мг, 338 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (40,4 мг, 312 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (49 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (23 мкл, 125 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,8 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,59), -0,008 (5,47), 0,008 (4,69), 0,146 (0,60), 1,695 (1,59), 1,710 (2,35), 1,720 (2,72), 1,734 (1,99), 1,958 (0,72), 1,970 (0,76), 1,981 (1,13), 1,995 (1,53), 2,027 (0,83), 2,036 (1,05), 2,051 (1,54), 2,061 (1,18), 2,073 (1,96), 2,087 (0,63), 2,327 (0,67), 2,366 (0,54), 2,523 (2,30), 2,565 (1,83), 2,580 (2,04), 2,587 (2,00), 2,600 (2,59), 2,613 (3,34), 2,626 (1,60), 2,641 (0,58), 2,654 (0,92), 2,669 (1,03), 2,710 (0,51), 4,339 (1,04), 4,367 (1,75), 4,390 (1,76), 4,421 (1,05), 4,607 (2,34), 4,622 (3,64), 4,634 (2,33), 4,728 (1,10), 4,758 (1,26), 4,790 (0,59), 4,822 (0,57), 4,851 (1,25), 4,882 (1,12), 4,924 (16,00), 7,768 (5,18), 7,773 (3,13), 8,428 (5,44), 8,432 (5,42), 8,565 (4,90), 8,571 (4,84).

Приклад 438

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (80,3 мг, 260 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (128 мг, 338 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (39,2 мг, 312 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (49 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (23 мкл, 125 мкмоль) і протягом 72 годин перемішували при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,6 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

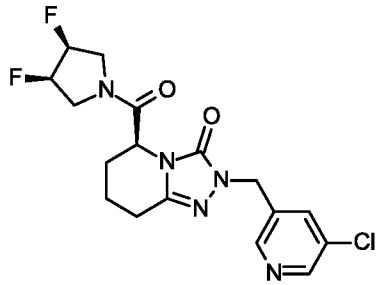
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,20), 0,008 (0,99), 1,177 (0,44), 1,410 (0,46), 1,700 (1,25), 1,711 (1,50), 1,725 (2,19), 1,734 (2,40), 1,877 (0,52), 1,911 (0,70), 1,997 (0,86), 2,029 (1,30), 2,051 (0,98), 2,067 (1,28), 2,078 (1,62), 2,088 (1,79), 2,103 (2,22), 2,138 (1,51), 2,221 (0,81), 2,242 (0,75), 2,270 (1,07), 2,524 (1,52), 2,566 (1,62), 2,570 (1,54), 2,576 (1,72), 2,592 (1,47), 2,619 (2,43), 2,661 (1,02), 2,670 (0,75), 2,891 (0,42), 3,274 (0,51), 3,293 (0,65), 3,303 (0,97), 3,321 (1,00), 3,331 (0,68), 3,349 (0,59), 3,362 (0,61), 3,371 (0,69), 3,398 (0,80), 3,406 (0,81), 3,460 (0,67), 3,468 (0,69), 3,495 (0,93), 3,504 (0,91), 3,613 (0,95), 3,637 (3,39), 3,655 (3,06), 3,660 (3,02), 3,681 (3,39), 3,705 (3,85), 3,723 (4,42), 3,743 (5,52), 3,770 (4,46), 3,778 (4,07), 3,816 (2,19), 3,855 (3,39), 4,695 (1,16), 4,704 (1,42), 4,710 (1,48), 4,719 (1,18), 4,752 (1,50), 4,761 (1,71), 4,768 (1,94), 4,776 (1,44),

4,915 (16,00), 5,260 (1,18), 5,384 (1,48), 5,391 (1,55), 5,512 (0,86), 7,756 (4,66), 7,761 (5,11), 8,422 (6,31), 8,564 (5,64), 8,569 (5,61).

Приклад 439

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



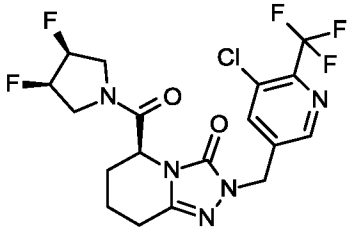
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (80,3 мг, 260 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (128 мг, 338 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (44,8 мг, 312 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (49 мг, 130 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (23 мкл, 125 мкмоль) і перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Знову додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидугексафторофосфат (49 мг, 130 мкмоль), N,N-діізопропілетил-амін (23 мкл, 125 мкмоль) і гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (19 мг, 130 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,1 мг (15 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,42), -0,008 (4,20), 0,008 (3,95), 0,146 (0,45), 1,659 (1,27), 1,685 (0,73), 1,732 (1,72), 1,938 (0,60), 1,972 (1,30), 1,994 (1,06), 2,014 (1,71), 2,038 (1,11), 2,049 (1,17), 2,056 (1,27), 2,064 (1,29), 2,073 (3,97), 2,084 (0,91), 2,091 (0,96), 2,099 (0,83), 2,327 (0,49), 2,366 (0,60), 2,523 (2,56), 2,561 (1,97), 2,565 (1,88), 2,576 (2,48), 2,586 (1,71), 2,591 (1,64), 2,600 (2,40), 2,614 (3,24), 2,626 (1,90), 2,645 (0,71), 2,656 (1,13), 2,669 (1,04), 2,709 (0,60), 2,829 (0,45), 2,849 (0,88), 2,867 (0,47), 3,456 (0,56), 3,481 (0,65), 3,490 (1,14), 3,501 (0,87), 3,524 (1,00), 3,536 (1,37), 3,545 (1,36), 3,555 (0,84), 3,568 (0,57), 3,578 (0,75), 3,588 (0,49), 3,618 (0,81), 3,631 (0,91), 3,650 (0,57), 3,664 (0,71), 3,673 (0,92), 3,687 (1,51), 3,704 (1,64), 3,714 (6,37), 3,725 (1,80), 3,741 (1,11), 3,756 (1,34), 3,768 (1,56), 3,789 (0,84), 3,802 (0,68), 3,871 (0,84), 3,890 (0,49), 3,913 (0,73), 3,925 (0,89), 3,939 (0,91), 3,954 (0,54), 3,975 (0,88), 3,989 (0,94), 4,004 (0,58), 4,018 (0,54), 4,133 (0,54), 4,148 (0,71), 4,161 (0,62), 4,175 (1,03), 4,188 (0,69), 4,201 (0,58), 4,216 (0,57), 4,801 (2,22), 4,813 (3,34), 4,823 (2,17), 4,917 (16,00), 5,255 (0,84), 5,266 (0,88), 5,276 (1,00), 5,287 (0,83), 5,298 (0,62), 5,312 (0,61), 5,330 (0,73), 5,338 (0,71), 5,351 (0,76), 5,366 (0,69), 5,379 (0,91), 5,389 (1,06), 5,399 (0,85), 5,408 (0,95), 5,417 (0,85), 5,429 (0,65), 5,442 (0,64), 5,451 (0,68), 5,458 (0,71), 5,473 (0,76), 5,481 (0,75), 5,495 (0,62), 6,826 (1,08), 6,847 (1,30), 7,099 (1,17), 7,121 (1,00), 7,753 (3,97), 7,758 (4,19), 8,419 (5,98), 8,564 (4,00).

Приклад 440

(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролі-дин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (35,0 мг, 92,9 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (45,8 мг, 121 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали

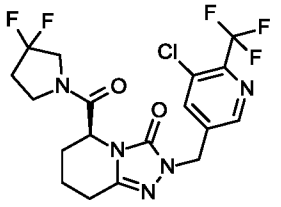
гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (16,0 мг, 111 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 25,0 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,49), -0,008 (13,42), 0,008 (10,58), 0,146 (1,49), 1,640 (1,49), 1,752 (1,90), 2,032 (2,58), 2,073 (2,31), 2,328 (4,34), 2,366 (2,98), 2,523 (12,20), 2,583 (2,85), 2,622 (3,39), 2,670 (4,88), 2,710 (3,12), 3,494 (1,63), 3,621 (1,22), 3,691 (2,17), 3,930 (1,08), 3,979 (1,08), 4,176 (1,22), 4,826 (3,80), 5,041 (16,00), 5,390 (1,36), 7,035 (9,63), 8,066 (6,10), 8,538 (8,14).

Приклад 441

(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



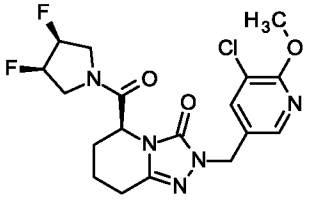
(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (35,0 мг, 92,9 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (45,8 мг, 121 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (49 мкл, 280 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (16,0 мг, 111 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,0 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,15), -0,008 (10,01), 0,008 (8,29), 0,146 (1,04), 1,656 (1,27), 1,746 (1,61), 2,020 (2,07), 2,327 (2,65), 2,366 (3,57), 2,383 (1,15), 2,411 (1,50), 2,432 (1,50), 2,452 (1,38), 2,523 (11,28), 2,564 (4,14), 2,579 (3,22), 2,590 (3,68), 2,604 (2,99), 2,623 (3,34), 2,665 (3,11), 2,669 (3,34), 2,709 (2,99), 3,542 (1,84), 3,563 (2,65), 3,573 (1,50), 3,582 (1,38), 3,676 (1,61), 3,709 (1,73), 3,745 (1,38), 3,778 (1,96), 3,813 (2,99), 3,831 (0,81), 3,894 (0,92), 3,912 (1,73), 3,939 (1,15), 3,996 (1,15), 4,038 (1,04), 4,067 (0,69), 4,154 (0,58), 4,186 (0,92), 4,210 (0,92), 4,242 (0,46), 4,781 (1,38), 4,795 (1,96), 4,805 (1,38), 4,849 (1,50), 4,864 (1,96), 4,873 (1,38), 5,040 (16,00), 8,068 (5,99), 8,538 (5,87).

Приклад 442

(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 236 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (116 мг, 307 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 710 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (40,7 мг, 283 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,0 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

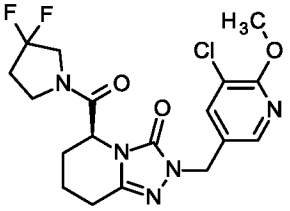
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,46), 0,008 (2,19), 1,654 (0,57), 1,723 (0,70),

1,956 (0,53), 2,001 (0,70), 2,024 (0,45), 2,035 (0,49), 2,043 (0,55), 2,051 (0,51), 2,060 (0,43), 2,073 (2,65), 2,562 (1,13), 2,572 (0,79), 2,586 (1,04), 2,599 (1,36), 2,611 (0,79), 2,642 (0,49), 2,670 (0,45), 3,486 (0,49), 3,523 (0,43), 3,532 (0,57), 3,541 (0,57), 3,626 (0,43), 3,668 (0,43), 3,682 (0,62), 3,700 (0,74), 3,721 (0,62), 3,734 (0,42), 3,751 (0,49), 3,765 (0,51), 3,924 (14,47), 3,926 (16,00), 3,972 (0,42), 3,985 (0,43), 4,171 (0,45), 4,792 (1,87), 4,804 (8,38), 5,254 (0,42), 5,266 (0,43), 5,276 (0,47), 5,375 (0,45), 5,388 (0,51), 5,399 (0,42), 5,407 (0,40), 7,739 (1,63), 7,745 (2,99), 7,750 (1,89), 8,015 (1,65), 8,021 (3,08), 8,026 (1,76).

Приклад 443

(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



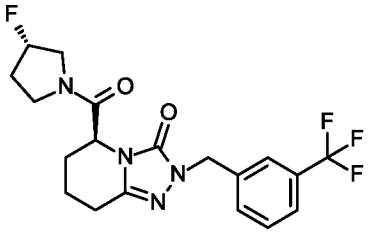
(5S)-2-[(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 236 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (116 мг, 307 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 710 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (40,7 мг, 283 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,0 мг (35 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,15), 0,008 (1,91), 1,722 (0,45), 1,972 (0,71), 1,996 (0,50), 2,073 (0,45), 2,328 (0,43), 2,524 (1,63), 2,569 (1,20), 2,586 (1,03), 2,601 (1,03), 2,670 (0,49), 3,528 (0,41), 3,537 (0,45), 3,546 (0,65), 3,557 (0,73), 3,667 (0,43), 3,700 (0,49), 3,775 (0,64), 3,805 (0,84), 3,909 (0,58), 3,925 (16,00), 4,759 (0,54), 4,769 (0,41), 4,805 (6,06), 4,832 (0,60), 4,842 (0,49), 7,744 (2,13), 7,749 (2,24), 8,020 (1,96), 8,025 (1,94).

Приклад 444

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 205 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HATU (101 мг, 267 мкмоль) і триетиламін (86 мкл, 620 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (30,9 мг, 246 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,9 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

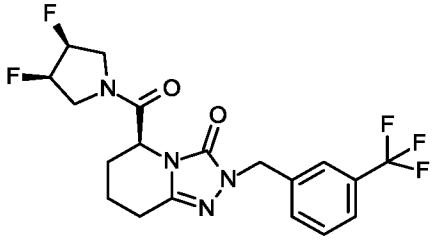
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,84), 0,008 (1,64), 1,163 (0,63), 1,633 (0,62), 1,642 (0,77), 1,655 (0,92), 1,667 (1,04), 1,681 (0,99), 1,707 (1,53), 1,719 (2,14), 1,731 (2,70), 1,741 (2,21), 1,909 (0,49), 1,968 (0,74), 1,997 (2,63), 2,027 (1,41), 2,037 (1,44), 2,049 (1,05), 2,065 (1,42), 2,072 (3,24), 2,080 (1,67), 2,089 (1,84), 2,101 (2,01), 2,137 (1,51), 2,174 (0,50), 2,220 (0,91), 2,257 (1,10), 2,269 (1,15), 2,327 (0,55), 2,366 (0,43), 2,523 (2,43), 2,567 (2,31), 2,584 (1,52), 2,597 (1,92), 2,609 (3,44), 2,621 (2,07), 2,639 (0,82), 2,650 (1,26), 2,665 (0,98), 2,710 (0,48), 3,274 (0,47), 3,352 (0,69), 3,363 (1,15), 3,381 (0,87), 3,393 (0,71), 3,407 (0,80), 3,468 (0,52), 3,494 (0,59), 3,505 (1,14),

3,524 (1,79), 3,552 (1,39), 3,570 (1,09), 3,596 (2,27), 3,613 (0,45), 3,638 (1,50), 3,655 (1,92), 3,681 (1,22), 3,696 (0,75), 3,724 (0,78), 3,744 (1,50), 3,772 (1,20), 3,784 (1,18), 3,855 (1,53), 3,922 (0,58), 3,946 (1,15), 3,969 (0,53), 3,983 (0,47), 4,011 (0,55), 4,043 (0,44), 4,698 (0,75), 4,706 (0,90), 4,713 (0,96), 4,722 (0,74), 4,754 (0,99), 4,763 (1,08), 4,770 (1,21), 4,779 (0,91), 4,824 (0,79), 4,838 (1,28), 4,848 (0,82), 4,861 (0,92), 4,869 (1,02), 4,876 (1,13), 4,885 (1,03), 4,930 (16,00), 5,261 (1,04), 5,270 (1,03), 5,348 (0,69), 5,393 (1,16), 5,481 (0,68), 5,512 (0,56), 7,508 (2,41), 7,527 (4,04), 7,572 (2,77), 7,591 (5,41), 7,620 (5,71), 7,648 (4,73), 7,667 (2,61).

Приклад 445

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



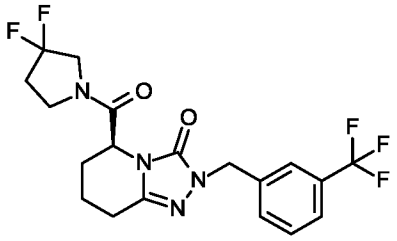
(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 176 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (86,7 мг, 229 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (92 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (30,3 мг, 211 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 41,9 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,53), -0,008 (5,75), 0,008 (4,69), 0,146 (0,53), 1,244 (0,79), 1,259 (0,86), 1,274 (0,53), 1,667 (1,25), 1,731 (1,52), 1,937 (0,51), 1,971 (1,17), 2,012 (1,57), 2,036 (1,01), 2,054 (1,16), 2,063 (1,11), 2,073 (2,67), 2,090 (0,92), 2,327 (0,74), 2,366 (0,63), 2,523 (3,53), 2,570 (2,56), 2,580 (1,83), 2,594 (2,36), 2,608 (3,14), 2,620 (1,85), 2,651 (1,14), 2,665 (1,16), 2,669 (1,07), 2,710 (0,78), 3,033 (0,43), 3,403 (0,58), 3,455 (0,63), 3,490 (1,27), 3,499 (0,92), 3,512 (1,11), 3,521 (1,12), 3,532 (0,99), 3,544 (1,06), 3,565 (0,56), 3,574 (0,79), 3,616 (0,86), 3,630 (0,96), 3,649 (0,56), 3,671 (0,94), 3,685 (1,75), 3,699 (1,24), 3,719 (1,37), 3,732 (1,22), 3,751 (0,99), 3,762 (1,02), 3,785 (0,59), 3,797 (0,51), 3,871 (0,81), 3,926 (0,79), 3,941 (0,89), 3,955 (0,56), 3,976 (0,89), 3,990 (0,88), 4,005 (0,53), 4,018 (0,48), 4,134 (0,54), 4,149 (0,61), 4,162 (0,59), 4,176 (0,99), 4,190 (0,68), 4,202 (0,63), 4,218 (0,58), 4,803 (2,28), 4,816 (3,22), 4,825 (2,15), 4,930 (16,00), 5,266 (0,86), 5,277 (0,99), 5,298 (0,64), 5,330 (0,73), 5,339 (0,71), 5,352 (0,79), 5,366 (0,71), 5,376 (0,92), 5,390 (1,06), 5,400 (0,86), 5,409 (0,94), 5,443 (0,63), 5,473 (0,73), 5,482 (0,76), 5,495 (0,59), 7,505 (1,73), 7,524 (2,86), 7,572 (1,90), 7,591 (3,72), 7,614 (6,46), 7,648 (3,85), 7,668 (2,18).

Приклад 446

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 176 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (86,7 мг, 229 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (92 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (30,3 мг, 211 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,0 мг (50 % від теор. значення) сполуки,

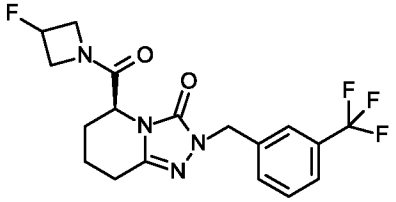
зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,35), 0,008 (3,36), 0,146 (0,40), 1,672 (1,05), 1,681 (0,96), 1,695 (0,89), 1,720 (1,32), 1,731 (1,28), 1,872 (0,59), 1,972 (1,05), 1,986 (1,17), 2,001 (1,31), 2,013 (1,47), 2,041 (1,03), 2,049 (1,03), 2,057 (1,00), 2,066 (0,92), 2,072 (0,98), 2,085 (0,76), 2,092 (0,66), 2,327 (0,56), 2,366 (0,78), 2,381 (0,85), 2,410 (1,01), 2,430 (0,96), 2,452 (0,79), 2,523 (2,83), 2,576 (2,41), 2,591 (2,53), 2,608 (2,78), 2,620 (1,36), 2,640 (0,54), 2,652 (0,84), 2,665 (0,79), 2,710 (0,57), 3,537 (1,29), 3,549 (1,82), 3,557 (1,97), 3,568 (1,11), 3,576 (1,01), 3,648 (1,56), 3,670 (1,23), 3,703 (1,36), 3,738 (1,12), 3,772 (1,54), 3,783 (1,03), 3,791 (0,84), 3,808 (1,83), 3,828 (0,65), 3,839 (0,48), 3,894 (0,62), 3,913 (1,56), 3,932 (0,75), 3,939 (0,96), 3,958 (0,61), 3,991 (0,82), 4,005 (0,42), 4,019 (0,56), 4,033 (0,75), 4,061 (0,45), 4,149 (0,46), 4,181 (0,73), 4,208 (0,71), 4,767 (1,12), 4,776 (1,31), 4,782 (1,45), 4,792 (1,06), 4,840 (1,14), 4,850 (1,29), 4,855 (1,47), 4,865 (1,09), 4,931 (16,00), 7,506 (2,20), 7,525 (3,60), 7,572 (2,11), 7,591 (4,15), 7,616 (5,26), 7,648 (3,33), 7,668 (1,87).

Приклад 447

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



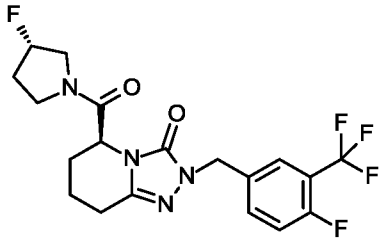
(5S)-3-оксо-2-[3-(трифторметил)бензил]-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пі-ридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 176 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (86,7 мг, 229 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (92 мкл, 530 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (23,5 мг, 211 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,5 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,70), 0,146 (1,87), 1,708 (2,94), 1,961 (1,58), 2,327 (2,73), 2,366 (2,51), 2,523 (9,47), 2,584 (3,52), 2,599 (4,52), 2,613 (2,44), 2,641 (1,65), 2,669 (3,16), 2,709 (2,80), 3,928 (1,15), 3,959 (1,22), 3,990 (1,22), 4,266 (1,29), 4,290 (1,22), 4,463 (0,72), 4,554 (2,87), 4,566 (4,23), 4,931 (12,77), 5,353 (0,79), 5,495 (0,79), 7,511 (2,44), 7,529 (4,23), 7,572 (2,22), 7,590 (4,30), 7,621 (5,88), 7,649 (4,66), 7,669 (2,65).

Приклад 448

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (61,0 мг, 170 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (83,9 мг, 221 мкмоль) і триетиламін (71 мкл, 510 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (25,6 мг, 204 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,0 мг (52 % від теор.

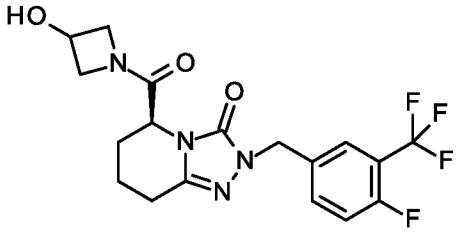
значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,93), -0,008 (16,00), 0,008 (15,16), 0,146 (2,01), 1,727 (1,51), 2,077 (1,26), 2,327 (5,70), 2,366 (3,43), 2,523 (15,58), 2,606 (1,76), 2,669 (5,78), 2,710 (2,85), 3,652 (1,09), 3,852 (0,84), 4,908 (7,71), 5,400 (0,84), 7,481 (1,26), 7,502 (2,18), 7,528 (1,93), 7,577 (1,42), 7,685 (1,68).

Приклад 449

(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



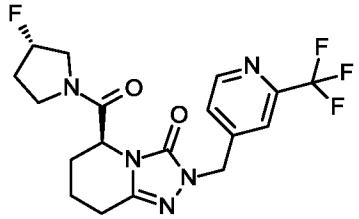
(5S)-2-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (82,3 мг, 217 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (22,0 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,0 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,18), 0,008 (1,77), 1,662 (1,86), 1,710 (2,59), 1,719 (2,65), 1,732 (2,18), 1,906 (1,39), 1,919 (1,36), 1,931 (2,08), 1,942 (3,09), 1,954 (2,81), 1,964 (1,67), 1,993 (1,96), 2,003 (2,15), 2,012 (1,89), 2,029 (1,51), 2,328 (0,66), 2,367 (0,50), 2,519 (3,50), 2,524 (3,94), 2,566 (2,08), 2,580 (2,81), 2,592 (5,24), 2,605 (2,75), 2,621 (1,23), 2,634 (1,93), 2,646 (0,85), 2,670 (0,73), 2,675 (0,57), 2,710 (0,54), 3,596 (1,61), 3,603 (1,89), 3,621 (2,05), 3,630 (2,65), 3,646 (1,86), 3,660 (1,74), 3,671 (1,74), 3,920 (2,05), 3,932 (2,34), 3,952 (0,57), 4,021 (3,63), 4,045 (3,85), 4,054 (2,08), 4,062 (1,93), 4,101 (1,39), 4,116 (1,74), 4,127 (1,45), 4,142 (1,33), 4,339 (1,45), 4,357 (2,43), 4,378 (1,67), 4,485 (2,62), 4,502 (5,08), 4,515 (6,28), 4,526 (6,94), 4,537 (5,24), 4,551 (2,21), 4,905 (16,00), 4,910 (15,78), 5,791 (2,78), 5,803 (6,75), 5,817 (3,47), 7,476 (1,86), 7,501 (4,51), 7,525 (3,22), 7,565 (2,97), 7,570 (3,16), 7,577 (3,50), 7,598 (1,80), 7,674 (4,45), 7,691 (4,45).

Приклад 450

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 292 мкмоль) закладали у ДМФ (3,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (144 мг, 380 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (44,0 мг, 351 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт

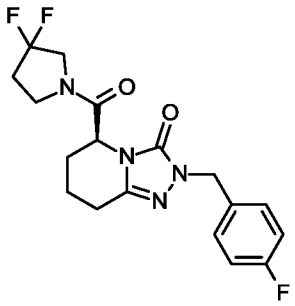
ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 65,8 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,51), -0,008 (16,00), 0,008 (10,48), 0,146 (1,36), 1,751 (1,65), 1,952 (0,65), 2,104 (1,79), 2,271 (1,00), 2,323 (3,01), 2,328 (3,80), 2,366 (3,16), 2,518 (15,50), 2,523 (12,84), 2,565 (1,79), 2,580 (1,29), 2,607 (1,15), 2,634 (2,01), 2,670 (4,16), 2,710 (2,94), 3,413 (0,72), 3,474 (0,43), 3,502 (0,65), 3,637 (1,79), 3,654 (1,72), 3,679 (1,22), 3,703 (0,79), 3,753 (1,29), 3,777 (1,22), 3,790 (0,93), 3,857 (1,87), 4,722 (0,93), 4,731 (1,22), 4,780 (1,15), 4,795 (1,51), 5,027 (12,27), 5,261 (1,00), 5,383 (1,15), 5,512 (0,72), 7,486 (2,44), 7,752 (5,31), 8,729 (3,87), 8,741 (3,95).

Приклад 451

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



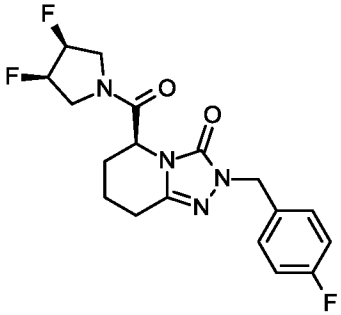
(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (62,8 мг, 215 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл, 25 ммоль), а потім додавали HBTU (106 мг, 280 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 650 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (37,1 мг, 259 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,6 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,38 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (12,60), 0,146 (1,70), 1,710 (1,61), 1,995 (1,52), 2,042 (1,07), 2,327 (1,97), 2,366 (1,70), 2,380 (0,98), 2,410 (1,16), 2,565 (3,40), 2,580 (2,86), 2,597 (2,86), 2,638 (1,07), 2,670 (2,23), 2,709 (1,61), 3,536 (1,34), 3,547 (2,06), 3,557 (2,15), 3,575 (1,07), 3,665 (1,25), 3,700 (1,43), 3,743 (0,72), 3,775 (1,70), 3,807 (2,59), 3,889 (0,72), 3,907 (1,52), 3,934 (1,07), 3,991 (0,89), 4,035 (0,80), 4,063 (0,54), 4,172 (0,80), 4,198 (0,80), 4,738 (1,16), 4,747 (1,43), 4,798 (15,28), 4,828 (1,61), 4,838 (1,43), 7,141 (4,11), 7,163 (9,56), 7,185 (6,08), 7,256 (5,27), 7,270 (5,90), 7,277 (4,38), 7,291 (3,66).

Приклад 452

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (62,8 мг, 215 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (106 мг, 280 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 650 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (37,1 мг, 259 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка

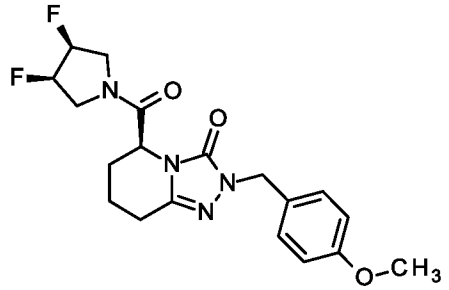
Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 63,3 мг (77 % теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [млн.ч.]: -0,149 (1,91), -0,008 (16,00), 0,008 (12,70), 0,146 (1,74), 1,722 (1,04), 2,002 (1,04), 2,072 (2,43), 2,327 (2,61), 2,366 (1,91), 2,523 (7,65), 2,582 (1,91), 2,595 (2,43), 2,638 (0,87), 2,670 (2,78), 2,710 (1,91), 3,533 (1,04), 3,576 (0,70), 3,626 (0,70), 3,669 (0,70), 3,681 (1,04), 3,701 (1,22), 3,724 (0,87), 3,865 (0,70), 3,940 (0,70), 3,973 (0,70), 3,987 (0,70), 4,171 (0,70), 4,796 (13,22), 5,273 (0,70), 5,388 (0,87), 7,142 (2,43), 7,164 (5,39), 7,183 (3,30), 7,251 (2,26), 7,258 (2,96), 7,264 (3,30), 7,272 (4,35), 7,279 (2,43), 7,287 (1,91), 7,293 (1,74).

Приклад 453

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



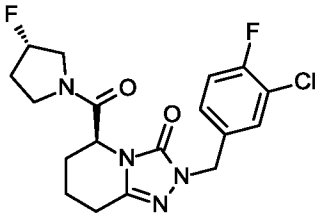
(5S)-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (258 мг, чистота 50 %, 425 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл), а потім додавали HBTU (210 мг, 553 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (220 мкл, 1,3 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (73,3 мг, 510 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,0 мг (27 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,34), 0,008 (1,31), 1,251 (0,81), 1,261 (0,45), 1,268 (0,91), 1,274 (0,75), 1,291 (0,69), 1,642 (1,22), 1,666 (1,72), 1,676 (1,72), 1,692 (1,93), 1,704 (2,38), 1,714 (2,23), 1,728 (1,80), 1,909 (1,09), 1,927 (0,81), 1,944 (1,55), 1,970 (0,99), 1,980 (1,58), 1,993 (1,98), 2,001 (1,45), 2,018 (1,24), 2,028 (1,43), 2,036 (1,54), 2,043 (1,48), 2,052 (1,30), 2,063 (1,13), 2,071 (1,21), 2,079 (1,07), 2,088 (0,60), 2,519 (2,90), 2,570 (2,85), 2,583 (3,73), 2,595 (2,10), 2,615 (0,77), 2,626 (1,27), 2,637 (0,61), 2,689 (1,56), 3,441 (0,48), 3,450 (0,85), 3,459 (0,56), 3,483 (1,47), 3,493 (1,43), 3,505 (1,30), 3,514 (1,58), 3,567 (7,32), 3,576 (7,76), 3,586 (7,42), 3,612 (8,16), 3,625 (7,94), 3,644 (6,37), 3,666 (4,04), 3,681 (3,25), 3,688 (2,58), 3,701 (2,92), 3,714 (2,10), 3,754 (1,71), 3,766 (1,50), 3,787 (0,85), 3,800 (0,81), 3,816 (0,49), 3,829 (0,56), 3,835 (0,54), 3,845 (0,73), 3,858 (0,89), 3,864 (1,10), 3,883 (0,53), 3,893 (0,71), 3,906 (1,04), 3,925 (1,06), 3,938 (1,20), 3,953 (0,74), 3,967 (0,87), 3,974 (1,15), 3,988 (1,16), 4,002 (0,75), 4,017 (0,68), 4,130 (0,73), 4,144 (0,83), 4,158 (0,79), 4,171 (1,38), 4,186 (0,90), 4,198 (0,79), 4,214 (0,73), 4,679 (1,11), 4,719 (16,00), 4,727 (8,38), 4,766 (3,94), 4,772 (4,71), 4,777 (3,27), 5,244 (0,73), 5,254 (1,15), 5,266 (1,15), 5,276 (1,25), 5,285 (1,01), 5,296 (0,78), 5,309 (0,68), 5,318 (0,74), 5,329 (0,93), 5,338 (0,94), 5,350 (0,98), 5,365 (0,88), 5,377 (1,23), 5,387 (1,39), 5,399 (1,14), 5,408 (1,13), 5,414 (1,01), 5,427 (0,75), 5,439 (0,71), 5,448 (0,78), 5,458 (0,98), 5,467 (0,94), 5,471 (0,95), 5,480 (1,00), 5,494 (0,74), 5,503 (0,49), 6,871 (7,75), 6,875 (9,87), 6,893 (10,64), 6,896 (10,38), 7,023 (0,51), 7,150 (8,24), 7,158 (9,24), 7,172 (7,28), 7,179 (7,47), 7,278 (0,53).

Приклад 454

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



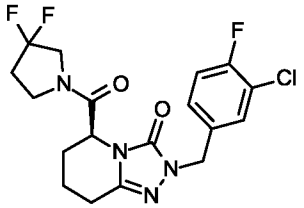
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 184 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (90,8 мг, 239 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (96 мкл, 550 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (27,8 мг, 221 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 39,0 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,96), -0,008 (16,00), 0,008 (13,73), 0,146 (1,86), 1,728 (2,22), 1,906 (0,57), 2,088 (1,34), 2,266 (0,77), 2,327 (2,74), 2,366 (2,01), 2,523 (8,52), 2,609 (2,12), 2,669 (3,05), 2,710 (1,96), 3,395 (0,72), 3,493 (0,67), 3,635 (1,91), 3,652 (1,55), 3,719 (0,98), 3,742 (1,50), 3,768 (1,14), 3,853 (1,81), 4,702 (1,08), 4,759 (1,50), 4,820 (10,48), 5,260 (0,88), 5,390 (1,14), 5,515 (0,77), 7,245 (1,70), 7,251 (1,75), 7,373 (2,84), 7,396 (4,34), 7,417 (2,32), 7,431 (2,48), 7,449 (2,43).

Приклад 455

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



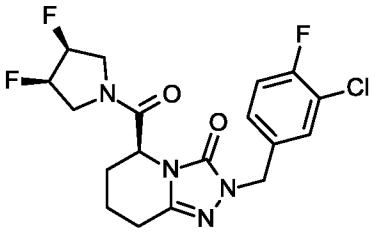
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 184 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (90,8 мг, 239 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (96 мкл, 550 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (31,7 мг, 221 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,0 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,55), 0,008 (1,32), 1,670 (1,23), 1,680 (1,17), 1,692 (1,09), 1,718 (1,53), 1,728 (1,49), 1,980 (1,43), 1,995 (1,50), 2,005 (1,65), 2,011 (1,56), 2,028 (1,19), 2,039 (1,16), 2,047 (1,23), 2,054 (1,17), 2,064 (1,10), 2,073 (2,24), 2,082 (0,88), 2,090 (0,75), 2,366 (0,60), 2,381 (1,02), 2,392 (0,77), 2,410 (1,20), 2,430 (1,27), 2,453 (1,50), 2,524 (3,13), 2,576 (2,70), 2,591 (2,97), 2,607 (3,10), 2,620 (1,50), 2,637 (0,64), 2,650 (0,89), 2,664 (0,57), 3,519 (0,50), 3,531 (1,37), 3,538 (1,52), 3,549 (2,11), 3,559 (2,19), 3,567 (1,25), 3,578 (1,06), 3,669 (1,29), 3,702 (1,46), 3,742 (0,87), 3,764 (0,74), 3,775 (1,80), 3,790 (1,00), 3,808 (2,63), 3,826 (0,68), 3,891 (0,72), 3,910 (1,44), 3,928 (0,83), 3,936 (1,00), 3,954 (0,54), 3,961 (0,49), 3,990 (0,91), 4,005 (0,49), 4,019 (0,64), 4,033 (0,81), 4,061 (0,48), 4,145 (0,56), 4,177 (0,81), 4,202 (0,81), 4,756 (1,32), 4,765 (1,56), 4,771 (1,70), 4,780 (1,35), 4,824 (16,00), 4,838 (1,92), 4,844 (1,80), 4,853 (1,29), 7,220 (1,53), 7,226 (1,67), 7,232 (1,69), 7,241 (2,18), 7,247 (2,07), 7,253 (1,88), 7,258 (1,76), 7,373 (3,79), 7,396 (5,05), 7,418 (3,12), 7,429 (3,04), 7,434 (2,80), 7,447 (2,95), 7,452 (2,59).

Приклад 456

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



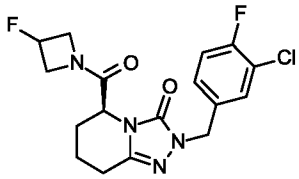
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 184 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (90,8 мг, 239 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (96 мкл, 550 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (31,7 мг, 221 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,0 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,47 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,55), -0,008 (5,05), 0,008 (4,28), 0,146 (0,63), 1,665 (1,23), 1,729 (1,60), 1,971 (1,16), 2,008 (1,55), 2,051 (1,26), 2,073 (4,71), 2,327 (0,99), 2,366 (0,67), 2,569 (2,20), 2,594 (2,20), 2,607 (2,83), 2,649 (0,94), 2,669 (1,09), 2,709 (0,70), 3,489 (1,14), 3,535 (1,14), 3,545 (1,11), 3,577 (0,70), 3,614 (0,85), 3,629 (0,89), 3,684 (1,33), 3,702 (1,48), 3,723 (1,28), 3,755 (1,01), 3,868 (0,84), 3,926 (0,78), 3,939 (0,87), 3,974 (0,78), 3,989 (0,85), 4,172 (0,92), 4,198 (0,67), 4,804 (3,62), 4,823 (16,00), 5,276 (1,02), 5,388 (1,06), 7,235 (2,20), 7,241 (2,32), 7,370 (2,59), 7,374 (2,87), 7,395 (4,42), 7,419 (2,37), 7,430 (3,75), 7,448 (3,63).

Приклад 457

(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



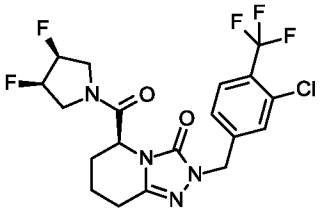
(5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 184 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (90,8 мг, 239 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (96 мкл, 550 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (24,7 мг, 221 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,0 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,57), 0,008 (3,84), 0,146 (0,49), 1,258 (0,93), 1,681 (2,36), 1,704 (3,76), 1,957 (2,08), 2,028 (1,83), 2,327 (0,80), 2,366 (0,82), 2,523 (4,91), 2,558 (3,01), 2,583 (3,84), 2,597 (5,04), 2,610 (2,50), 2,626 (0,97), 2,639 (1,59), 2,653 (0,69), 2,670 (0,82), 2,710 (0,77), 3,901 (0,73), 3,928 (1,44), 3,958 (1,46), 3,990 (1,41), 4,018 (0,80), 4,158 (0,62), 4,172 (0,71), 4,185 (0,60), 4,225 (1,30), 4,239 (1,30), 4,257 (1,41), 4,267 (1,53), 4,290 (1,46), 4,323 (1,22), 4,352 (0,88), 4,395 (0,88), 4,433 (0,66), 4,457 (0,86), 4,504 (0,75), 4,519 (0,91), 4,544 (3,87), 4,557 (5,50), 4,570 (3,62), 4,597 (0,49), 4,634 (0,62), 4,647 (0,75), 4,684 (0,71), 4,701 (0,64), 4,727 (0,51), 4,824 (16,00), 5,353 (0,88), 5,406 (0,88), 5,496 (0,86), 5,550 (0,82), 7,248 (2,87), 7,372 (3,29), 7,394 (5,26), 7,417 (2,67), 7,437 (3,31), 7,455 (3,12).

Приклад 458

(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



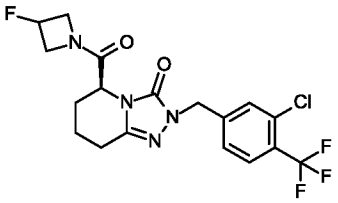
(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (43,8 мг, 117 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,5 мг, 152 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (61 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (20,1 мг, 140 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,5 мг (64 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,42), -0,008 (3,58), 0,008 (3,09), 1,226 (0,51), 1,244 (2,93), 1,259 (3,14), 1,274 (1,91), 1,644 (1,11), 1,668 (1,31), 1,689 (0,71), 1,741 (1,61), 1,908 (0,42), 1,947 (0,57), 1,982 (1,26), 2,003 (0,99), 2,020 (1,73), 2,027 (1,86), 2,045 (1,14), 2,062 (1,35), 2,073 (10,23), 2,089 (0,92), 2,098 (1,01), 2,106 (0,86), 2,328 (0,72), 2,366 (0,69), 2,523 (2,61), 2,570 (1,65), 2,581 (2,21), 2,591 (1,59), 2,605 (2,33), 2,618 (3,14), 2,630 (1,74), 2,649 (0,63), 2,661 (1,28), 2,670 (1,10), 2,690 (0,47), 2,710 (0,62), 3,459 (1,13), 3,484 (1,37), 3,493 (1,94), 3,504 (1,68), 3,516 (1,88), 3,527 (2,12), 3,538 (2,52), 3,549 (2,94), 3,558 (2,70), 3,581 (3,49), 3,590 (3,41), 3,619 (4,21), 3,633 (4,46), 3,652 (4,12), 3,666 (4,31), 3,674 (4,64), 3,689 (5,20), 3,705 (4,91), 3,721 (4,10), 3,756 (3,02), 3,769 (2,58), 3,790 (1,77), 3,803 (1,52), 3,831 (1,04), 3,871 (1,29), 3,909 (0,90), 3,929 (1,08), 3,943 (1,17), 3,958 (0,75), 3,979 (1,08), 3,994 (1,05), 4,008 (0,68), 4,022 (0,63), 4,133 (0,65), 4,148 (0,69), 4,161 (0,68), 4,175 (1,07), 4,188 (0,77), 4,201 (0,69), 4,216 (0,62), 4,810 (2,43), 4,822 (3,53), 4,832 (2,28), 4,944 (16,00), 5,266 (0,95), 5,276 (1,04), 5,288 (0,89), 5,299 (0,62), 5,314 (0,71), 5,330 (0,74), 5,338 (0,74), 5,353 (0,83), 5,367 (0,75), 5,389 (1,10), 5,400 (0,87), 5,409 (0,99), 5,419 (0,92), 5,430 (0,71), 5,443 (0,68), 5,452 (0,72), 5,466 (0,74), 5,475 (0,72), 5,482 (0,69), 5,496 (0,60), 7,372 (2,48), 7,391 (2,67), 7,563 (5,75), 7,841 (4,19), 7,861 (3,82).

Приклад 459

(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



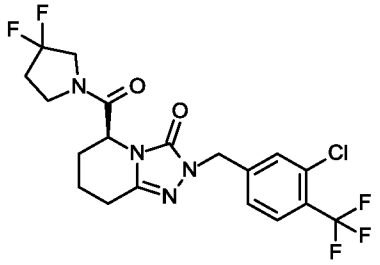
(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (43,8 мг, 117 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,5 мг, 152 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (61 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (15,6 мг, 140 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 30,2 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,89 хв.; МС (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,53), 0,146 (0,51), 1,708 (3,04), 1,722 (3,28), 1,971 (2,07), 2,038 (1,83), 2,073 (2,00), 2,327 (0,95), 2,366 (0,68), 2,576 (2,89), 2,594 (3,71), 2,608 (5,08), 2,621 (2,63), 2,637 (1,10), 2,650 (1,74), 2,665 (1,38), 2,710 (0,77), 3,907 (0,79), 3,933 (1,42), 3,963 (1,48), 3,995 (1,47), 4,020 (0,91), 4,175 (0,70), 4,228 (1,29), 4,275 (1,60), 4,295 (1,38), 4,324 (0,95), 4,366 (1,12), 4,400 (0,97), 4,437 (0,73), 4,462 (0,95), 4,524 (0,79), 4,563 (3,93), 4,577 (5,79), 4,589 (3,84), 4,651 (0,74), 4,704 (0,74), 4,945 (16,00), 5,354 (0,91), 5,409 (0,92), 5,497 (0,91), 5,550 (0,92), 7,376 (4,42), 7,396 (4,84), 7,569 (8,14), 7,838 (5,78), 7,859 (5,38).

Приклад 460

(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



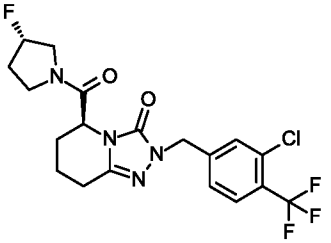
(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (43,8 мг, 117 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (57,5 мг, 152 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (61 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (20,1 мг, 140 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,4 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,40), 0,008 (2,34), 1,244 (0,81), 1,259 (0,99), 1,273 (0,51), 1,673 (1,17), 1,682 (1,09), 1,696 (0,85), 1,740 (1,46), 1,997 (1,38), 2,012 (1,69), 2,022 (1,79), 2,037 (1,61), 2,049 (1,29), 2,057 (1,23), 2,064 (1,17), 2,073 (1,49), 2,085 (0,85), 2,093 (0,87), 2,100 (0,77), 2,281 (0,61), 2,328 (0,48), 2,366 (0,80), 2,382 (0,99), 2,393 (0,73), 2,411 (1,18), 2,430 (1,12), 2,454 (0,87), 2,519 (3,66), 2,562 (2,91), 2,576 (2,85), 2,587 (3,07), 2,602 (2,51), 2,619 (2,89), 2,631 (1,54), 2,650 (0,62), 2,661 (1,10), 2,670 (0,87), 2,690 (0,52), 2,710 (0,48), 2,885 (1,28), 3,535 (1,31), 3,542 (1,47), 3,553 (2,09), 3,562 (2,29), 3,571 (1,29), 3,582 (1,16), 3,639 (0,45), 3,673 (1,35), 3,707 (1,54), 3,726 (0,90), 3,745 (0,94), 3,779 (1,78), 3,786 (1,32), 3,795 (0,96), 3,812 (2,75), 3,831 (0,74), 3,893 (0,70), 3,911 (1,53), 3,930 (0,84), 3,938 (1,09), 3,956 (0,52), 3,966 (0,48), 3,995 (0,94), 4,009 (0,48), 4,023 (0,66), 4,037 (0,85), 4,065 (0,52), 4,150 (0,56), 4,182 (0,85), 4,207 (0,83), 4,541 (0,47), 4,776 (1,25), 4,785 (1,47), 4,791 (1,72), 4,800 (1,24), 4,847 (1,27), 4,856 (1,53), 4,862 (1,75), 4,871 (1,39), 4,945 (16,00), 7,371 (3,29), 7,392 (3,62), 7,564 (5,98), 7,839 (6,03), 7,860 (5,60).

Приклад 461

(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[3-хлор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (43,8 мг, 117 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (57,6 мг, 152 мкмоль) і триетиламін (49 мкл, 350 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (17,6 мг, 140 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,7 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

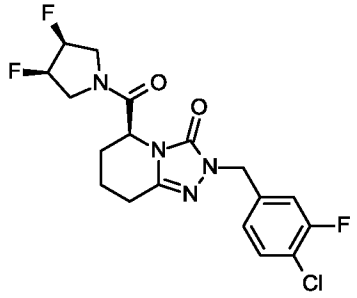
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,90 хв.; МС (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,72), 1,733 (2,50), 1,741 (2,71), 1,885 (0,64), 1,920 (0,84), 1,970 (0,43), 2,005 (0,84), 2,036 (1,45), 2,047 (1,38), 2,073 (5,69), 2,085 (2,04), 2,108 (2,42), 2,125 (1,59), 2,140 (1,69), 2,222 (0,93), 2,242 (0,83), 2,256 (0,88), 2,270 (1,25), 2,327 (0,64),

2,366 (0,49), 2,523 (2,19), 2,570 (1,75), 2,580 (1,91), 2,595 (1,62), 2,621 (2,69), 2,665 (1,42), 2,710 (0,48), 3,276 (0,75), 3,351 (0,78), 3,363 (0,72), 3,372 (0,77), 3,398 (0,88), 3,407 (0,88), 3,460 (0,65), 3,469 (0,68), 3,496 (0,90), 3,505 (0,85), 3,611 (0,59), 3,637 (2,74), 3,655 (2,24), 3,661 (2,19), 3,681 (1,85), 3,703 (1,17), 3,726 (1,26), 3,747 (2,22), 3,770 (1,72), 3,788 (1,39), 3,857 (2,72), 4,703 (1,29), 4,712 (1,56), 4,719 (1,59), 4,728 (1,26), 4,761 (1,69), 4,769 (1,88), 4,776 (2,09), 4,785 (1,56), 4,941 (16,00), 5,260 (1,32), 5,391 (1,77), 5,512 (0,96), 7,372 (2,79), 7,393 (3,03), 7,564 (5,99), 7,839 (5,89), 7,859 (5,50).

Приклад 462

(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



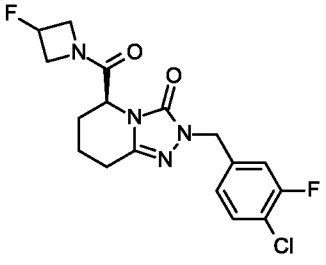
(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 233 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (115 мг, 303 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (40,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,0 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,35), 0,008 (4,00), 0,146 (0,45), 1,665 (1,17), 1,699 (0,65), 1,736 (1,42), 1,940 (0,53), 1,973 (1,13), 2,020 (1,52), 2,038 (0,97), 2,048 (1,03), 2,056 (1,13), 2,063 (1,09), 2,073 (1,78), 2,083 (0,83), 2,091 (0,87), 2,099 (0,77), 2,328 (0,69), 2,366 (0,87), 2,523 (2,79), 2,558 (1,86), 2,572 (2,14), 2,582 (1,44), 2,597 (2,04), 2,610 (2,73), 2,621 (1,50), 2,640 (0,57), 2,652 (0,91), 2,665 (0,91), 2,710 (0,81), 3,490 (3,44), 3,500 (2,45), 3,512 (2,10), 3,522 (1,82), 3,533 (1,58), 3,545 (1,54), 3,567 (0,83), 3,576 (0,99), 3,586 (0,75), 3,617 (0,91), 3,630 (1,01), 3,650 (0,63), 3,664 (0,73), 3,672 (0,99), 3,686 (1,56), 3,702 (1,40), 3,719 (1,13), 3,734 (1,11), 3,755 (1,01), 3,765 (0,91), 3,788 (0,55), 3,800 (0,51), 3,868 (0,75), 3,904 (0,57), 3,927 (0,73), 3,941 (0,87), 3,955 (0,49), 3,977 (0,81), 3,991 (0,83), 4,005 (0,51), 4,019 (0,47), 4,131 (0,53), 4,146 (0,59), 4,159 (0,57), 4,172 (0,89), 4,186 (0,63), 4,199 (0,57), 4,214 (0,51), 4,806 (3,42), 4,848 (16,00), 5,265 (0,83), 5,276 (0,93), 5,287 (0,81), 5,298 (0,55), 5,312 (0,63), 5,329 (0,67), 5,337 (0,65), 5,351 (0,75), 5,365 (0,65), 5,388 (0,99), 5,407 (0,91), 5,417 (0,81), 5,428 (0,63), 5,441 (0,59), 5,464 (0,65), 5,472 (0,63), 5,482 (0,65), 5,494 (0,53), 6,947 (0,61), 7,075 (2,08), 7,081 (2,65), 7,101 (2,89), 7,202 (0,65), 7,219 (2,81), 7,244 (2,93), 7,547 (1,88), 7,551 (2,10), 7,567 (3,46), 7,571 (3,84), 7,587 (1,78), 7,591 (2,00).

Приклад 463

(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 233 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (115 мг, 303 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 700 мкмоль). Після перемішування

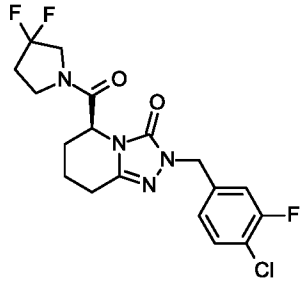
протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (31,2 мг, 280 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,0 мг (40 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,38 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,92), -0,008 (8,11), 0,146 (0,92), 1,680 (1,99), 1,704 (3,16), 1,715 (3,24), 1,964 (2,03), 2,029 (1,81), 2,327 (1,35), 2,366 (1,49), 2,523 (5,80), 2,560 (3,34), 2,585 (3,95), 2,599 (5,08), 2,612 (2,70), 2,627 (1,03), 2,641 (1,64), 2,669 (1,49), 2,710 (1,49), 3,899 (0,71), 3,932 (1,42), 3,961 (1,46), 3,989 (1,42), 4,019 (0,85), 4,158 (0,64), 4,172 (0,71), 4,224 (1,21), 4,241 (1,24), 4,271 (1,60), 4,292 (1,42), 4,322 (1,14), 4,360 (0,96), 4,395 (0,85), 4,433 (0,64), 4,459 (0,89), 4,548 (3,52), 4,561 (5,48), 4,573 (3,70), 4,676 (0,75), 4,701 (0,68), 4,849 (16,00), 5,352 (0,89), 5,406 (0,85), 5,495 (0,89), 5,548 (0,89), 7,069 (0,57), 7,086 (4,05), 7,106 (4,41), 7,197 (0,46), 7,226 (3,80), 7,252 (3,95), 7,548 (2,74), 7,568 (5,23), 7,588 (2,60).

Приклад 464

(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



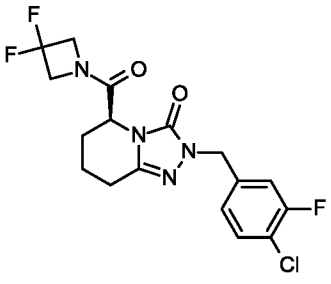
(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 246 мкмоль) закладали у ТГФ, а потім додавали HBTU (121 мг, 319 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (42,3 мг, 295 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,0 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,96), 0,146 (0,93), 1,736 (1,42), 2,013 (1,56), 2,366 (1,99), 2,593 (2,02), 2,609 (2,29), 2,709 (1,46), 3,557 (1,72), 3,670 (1,16), 3,703 (1,19), 3,742 (0,80), 3,774 (1,49), 3,809 (2,12), 3,909 (1,16), 3,935 (0,86), 3,992 (0,86), 4,035 (0,70), 4,178 (0,80), 4,202 (0,73), 4,768 (1,36), 4,848 (16,00), 7,081 (2,72), 7,102 (3,08), 7,217 (2,82), 7,243 (2,78), 7,549 (2,78), 7,569 (5,04), 7,589 (2,45).

Приклад 465

(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (80,0 мг, 246 мкмоль) закладали у ТГФ, а потім додавали HBTU (121 мг, 319 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (38,2 мг, 295 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі.

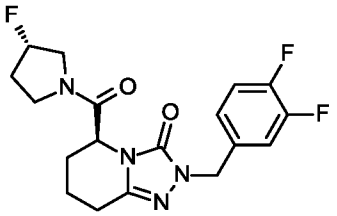
Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 69,0 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,701 (1,56), 1,711 (2,31), 1,723 (2,92), 1,736 (2,21), 1,960 (0,70), 1,971 (0,73), 1,982 (1,08), 1,995 (1,51), 2,008 (1,34), 2,019 (0,71), 2,026 (0,80), 2,037 (1,03), 2,051 (1,34), 2,061 (1,12), 2,075 (1,16), 2,096 (0,45), 2,561 (1,86), 2,577 (2,07), 2,582 (2,02), 2,596 (2,35), 2,608 (3,23), 2,621 (1,55), 2,635 (0,56), 2,650 (0,89), 2,664 (0,59), 4,336 (0,99), 4,365 (1,68), 4,388 (1,71), 4,419 (1,03), 4,601 (2,22), 4,616 (3,49), 4,628 (2,18), 4,725 (1,04), 4,755 (1,19), 4,785 (0,54), 4,817 (0,56), 4,854 (16,00), 4,875 (1,28), 7,091 (2,53), 7,112 (2,77), 7,228 (2,62), 7,233 (2,47), 7,254 (2,69), 7,258 (2,54), 7,550 (2,83), 7,570 (5,03), 7,590 (2,63).

Приклад 466

(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



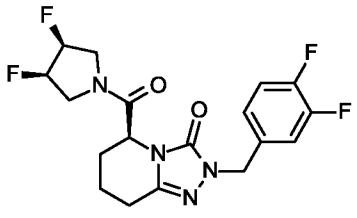
(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (29,2 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,0 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,32), 0,008 (1,00), 1,705 (1,55), 1,731 (2,78), 1,874 (0,56), 1,909 (0,73), 1,969 (0,40), 1,995 (0,87), 2,023 (1,36), 2,048 (1,03), 2,064 (1,30), 2,074 (1,68), 2,090 (1,82), 2,100 (2,07), 2,126 (1,27), 2,136 (1,45), 2,220 (0,82), 2,269 (1,10), 2,328 (0,48), 2,523 (1,88), 2,560 (1,65), 2,570 (1,83), 2,585 (1,51), 2,613 (2,42), 2,654 (0,91), 2,665 (0,74), 3,273 (0,64), 3,292 (0,87), 3,302 (1,28), 3,320 (1,58), 3,330 (1,65), 3,458 (0,74), 3,466 (0,76), 3,493 (0,93), 3,502 (0,85), 3,610 (0,57), 3,634 (2,77), 3,653 (2,15), 3,678 (1,49), 3,697 (1,09), 3,724 (1,18), 3,745 (1,94), 3,768 (1,62), 3,785 (1,30), 3,855 (2,49), 4,686 (1,18), 4,695 (1,42), 4,701 (1,48), 4,710 (1,16), 4,743 (1,56), 4,752 (1,74), 4,758 (1,95), 4,767 (1,44), 4,819 (16,00), 5,259 (1,23), 5,382 (1,53), 5,390 (1,58), 5,511 (0,86), 7,075 (1,88), 7,080 (1,96), 7,091 (1,90), 7,233 (1,60), 7,257 (2,00), 7,281 (1,62), 7,375 (1,67), 7,396 (3,27), 7,402 (1,91), 7,417 (1,81), 7,423 (3,19), 7,444 (1,51).

Приклад 467

(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (33,4 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 65,0 мг

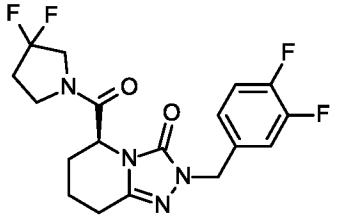
(84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,90), -0,008 (10,40), 0,008 (5,42), 0,146 (0,81), 1,652 (1,36), 1,731 (1,54), 1,977 (1,36), 2,010 (2,08), 2,054 (1,54), 2,327 (2,62), 2,366 (3,34), 2,523 (11,66), 2,570 (2,98), 2,580 (2,17), 2,594 (2,53), 2,608 (3,16), 2,650 (1,27), 2,670 (2,44), 2,710 (1,90), 3,456 (0,90), 3,490 (1,45), 3,513 (1,18), 3,545 (1,27), 3,576 (0,90), 3,616 (0,99), 3,630 (0,99), 3,685 (1,63), 3,701 (1,63), 3,724 (1,36), 3,754 (1,18), 3,868 (0,90), 3,940 (0,99), 3,976 (0,90), 3,990 (0,99), 4,174 (0,99), 4,802 (4,07), 4,822 (16,00), 5,276 (0,99), 5,388 (1,18), 7,073 (1,90), 7,230 (1,45), 7,251 (1,81), 7,279 (1,54), 7,377 (1,18), 7,398 (2,53), 7,421 (2,35), 7,447 (0,99).

Приклад 468

(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



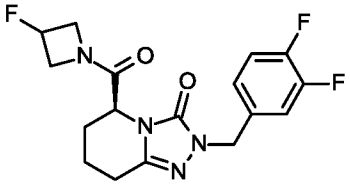
(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (33,4 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,0 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,81 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,73), 0,146 (0,65), 1,243 (1,06), 1,258 (1,14), 1,273 (0,65), 1,670 (1,14), 1,731 (1,39), 2,012 (1,55), 2,328 (1,80), 2,366 (2,29), 2,380 (0,98), 2,408 (1,14), 2,426 (1,14), 2,523 (7,59), 2,567 (3,76), 2,591 (3,02), 2,609 (3,18), 2,669 (2,20), 2,710 (2,12), 3,538 (1,47), 3,559 (2,20), 3,578 (1,14), 3,635 (0,57), 3,670 (1,39), 3,703 (1,55), 3,743 (0,98), 3,774 (1,80), 3,809 (2,61), 3,826 (0,73), 3,889 (0,73), 3,909 (1,47), 3,935 (1,06), 3,954 (0,57), 3,992 (0,98), 4,035 (0,82), 4,061 (0,57), 4,145 (0,65), 4,177 (0,82), 4,203 (0,82), 4,700 (0,41), 4,770 (1,71), 4,779 (1,22), 4,822 (16,00), 4,852 (1,39), 7,082 (1,80), 7,230 (1,39), 7,257 (1,80), 7,283 (1,47), 7,376 (1,47), 7,396 (2,86), 7,423 (2,94), 7,445 (1,39).

Приклад 469

(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-(3,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (100 мкл, 580 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (26,0 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,0 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

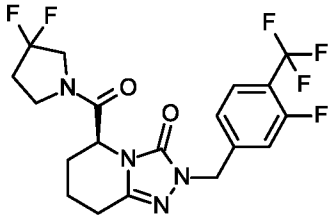
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,658 (1,01), 1,671 (1,34), 1,682 (1,98), 1,705 (3,24), 1,715 (3,29), 1,961 (1,99), 1,972 (1,82), 2,008 (1,60), 2,019 (1,65), 2,030 (1,77), 2,073 (1,65), 2,559 (2,65), 2,584 (3,64), 2,598 (4,93), 2,611 (2,51), 2,627 (0,98), 2,640 (1,60), 2,653 (0,71), 2,690 (0,79),

3,900 (0,66), 3,931 (1,37), 3,961 (1,45), 3,991 (1,40), 4,023 (0,80), 4,159 (0,60), 4,175 (0,66), 4,188 (0,54), 4,213 (0,76), 4,227 (1,24), 4,241 (1,20), 4,257 (1,32), 4,270 (1,45), 4,293 (1,44), 4,324 (1,20), 4,355 (0,84), 4,372 (0,70), 4,397 (0,86), 4,434 (0,62), 4,460 (0,86), 4,507 (0,64), 4,522 (0,75), 4,546 (3,49), 4,559 (5,42), 4,571 (3,51), 4,601 (0,49), 4,635 (0,58), 4,649 (0,71), 4,685 (0,64), 4,702 (0,66), 4,713 (0,59), 4,728 (0,52), 4,824 (16,00), 5,354 (0,85), 5,399 (0,75), 5,406 (0,83), 5,497 (0,84), 5,549 (0,83), 7,086 (2,60), 7,239 (1,90), 7,263 (2,53), 7,288 (1,94), 7,374 (1,50), 7,396 (3,14), 7,421 (3,10), 7,443 (1,35).

Приклад 470

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



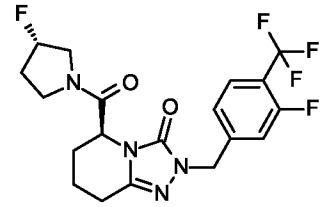
(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (82,3 мг, 217 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (28,8 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,0 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,99), 0,008 (7,37), 0,147 (0,91), 1,672 (1,29), 1,743 (1,60), 2,015 (2,03), 2,027 (1,90), 2,051 (1,51), 2,328 (1,55), 2,366 (2,33), 2,383 (1,12), 2,410 (1,38), 2,431 (1,29), 2,563 (3,54), 2,578 (3,11), 2,588 (3,54), 2,604 (3,02), 2,620 (3,19), 2,665 (2,11), 2,670 (2,11), 2,710 (1,90), 3,541 (1,68), 3,561 (2,46), 3,572 (1,38), 3,581 (1,29), 3,641 (0,39), 3,674 (1,42), 3,708 (1,68), 3,744 (1,12), 3,779 (1,98), 3,789 (1,29), 3,813 (2,59), 3,833 (0,82), 3,893 (0,73), 3,912 (1,64), 3,937 (1,12), 3,956 (0,52), 3,997 (0,99), 4,025 (0,73), 4,041 (0,91), 4,069 (0,56), 4,151 (0,65), 4,182 (0,91), 4,206 (0,95), 4,237 (0,43), 4,775 (1,42), 4,789 (1,81), 4,799 (1,38), 4,845 (1,34), 4,861 (1,81), 4,870 (1,29), 4,954 (16,00), 7,248 (3,62), 7,268 (4,05), 7,296 (3,62), 7,326 (3,62), 7,759 (2,72), 7,778 (5,18), 7,798 (2,63).

Приклад 471

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (82,3 мг, 217 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (25,2 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 44,0 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

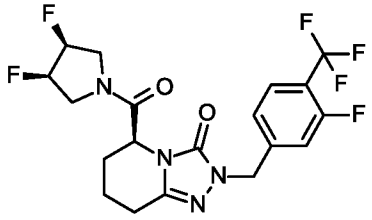
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,49), -0,008 (4,64), 0,008 (3,55), 0,146 (0,49), 1,709 (1,39), 1,733 (2,38), 1,744 (2,67), 1,890 (0,58), 1,929 (0,83), 1,970 (0,41), 2,005 (0,85), 2,031 (1,00), 2,040 (1,46), 2,075 (1,75), 2,086 (2,02), 2,104 (2,33), 2,110 (2,33), 2,139 (1,65), 2,222 (0,92), 2,271 (1,22), 2,327 (0,92), 2,366 (0,80), 2,523 (2,92), 2,575 (1,68), 2,582 (1,90), 2,597 (1,63), 2,623

(2,65), 2,666 (1,60), 2,710 (0,75), 3,279 (0,83), 3,353 (0,66), 3,364 (0,68), 3,373 (0,75), 3,400 (0,85), 3,409 (0,85), 3,461 (0,63), 3,471 (0,66), 3,497 (0,88), 3,506 (0,85), 3,611 (0,56), 3,637 (2,72), 3,654 (2,26), 3,681 (1,85), 3,702 (1,12), 3,729 (1,31), 3,751 (1,92), 3,776 (1,68), 3,791 (1,31), 3,858 (2,65), 4,702 (1,24), 4,711 (1,53), 4,718 (1,58), 4,727 (1,26), 4,760 (1,63), 4,769 (1,92), 4,775 (2,14), 4,784 (1,53), 4,950 (16,00), 5,261 (1,29), 5,391 (1,70), 5,512 (0,95), 7,248 (2,87), 7,269 (3,14), 7,297 (3,45), 7,326 (3,48), 7,758 (2,72), 7,778 (5,06), 7,797 (2,55).

Приклад 472

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[3-фтор-4-(трифторметил)-бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



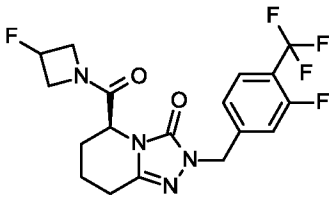
(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (82,3 мг, 217 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (28,8 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 43,0 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,82), -0,008 (15,01), 0,008 (13,66), 0,146 (1,71), 1,655 (1,45), 1,743 (1,71), 1,982 (1,30), 2,022 (2,03), 2,031 (2,13), 2,064 (1,35), 2,099 (1,14), 2,327 (1,92), 2,366 (2,29), 2,523 (6,13), 2,567 (2,03), 2,582 (2,44), 2,592 (1,71), 2,606 (2,55), 2,619 (3,38), 2,631 (1,92), 2,665 (2,18), 2,670 (2,34), 2,710 (2,18), 3,461 (0,62), 3,495 (1,40), 3,504 (0,94), 3,517 (1,19), 3,526 (1,30), 3,549 (1,09), 3,578 (0,83), 3,620 (0,88), 3,633 (1,04), 3,653 (0,62), 3,675 (1,04), 3,689 (1,97), 3,703 (1,45), 3,723 (1,45), 3,736 (1,40), 3,755 (1,09), 3,766 (1,09), 3,790 (0,62), 3,873 (0,94), 3,908 (0,73), 3,931 (0,88), 3,945 (1,04), 3,960 (0,57), 3,981 (0,94), 3,995 (0,94), 4,010 (0,57), 4,023 (0,57), 4,134 (0,62), 4,149 (0,73), 4,162 (0,68), 4,175 (1,14), 4,189 (0,73), 4,201 (0,68), 4,216 (0,68), 4,821 (3,84), 4,954 (16,00), 5,266 (1,04), 5,276 (1,19), 5,288 (0,99), 5,353 (0,88), 5,389 (1,14), 5,408 (1,14), 5,420 (1,04), 5,431 (0,73), 5,465 (0,83), 7,246 (2,96), 7,267 (3,27), 7,295 (3,27), 7,325 (3,27), 7,760 (2,18), 7,779 (4,05), 7,798 (1,92).

Приклад 473

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)бензил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (82,3 мг, 217 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (87 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (22,4 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 29,0 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

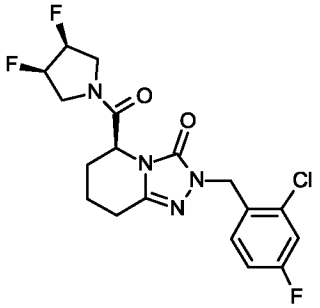
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,06), 0,146 (1,06), 1,674 (1,48), 1,698 (2,17), 1,708 (2,70), 1,723 (3,07), 1,977 (2,12), 2,019 (1,87), 2,041 (1,87), 2,086 (4,07), 2,327 (1,23), 2,366 (1,28), 2,570 (3,04), 2,595 (3,93), 2,609 (5,35), 2,622 (2,79), 2,637 (1,09), 2,651 (1,78), 2,665 (1,64),

2,710 (1,45), 3,908 (0,75), 3,935 (1,45), 3,964 (1,48), 3,995 (1,53), 4,023 (0,92), 4,176 (0,75), 4,230 (1,23), 4,243 (1,20), 4,258 (1,09), 4,276 (1,59), 4,306 (1,37), 4,330 (0,89), 4,367 (1,25), 4,400 (0,98), 4,434 (0,67), 4,463 (0,95), 4,515 (0,67), 4,528 (0,81), 4,565 (3,93), 4,578 (5,71), 4,590 (3,71), 4,654 (0,70), 4,689 (0,72), 4,706 (0,72), 4,732 (0,61), 4,954 (16,00), 5,354 (0,89), 5,408 (0,92), 5,498 (0,92), 5,551 (0,86), 7,252 (4,52), 7,272 (4,88), 7,303 (4,29), 7,332 (4,40), 7,757 (2,70), 7,776 (5,16), 7,796 (2,62).

Приклад 474

(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



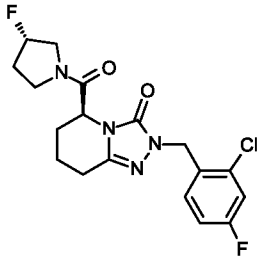
(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (63,2 мг, 185 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,4 мг, 241 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (31,9 мг, 222 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 70,0 мг (91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,38), -0,008 (13,47), 0,008 (11,40), 0,146 (1,38), 1,666 (2,35), 1,736 (2,79), 1,973 (2,17), 2,009 (3,15), 2,019 (3,44), 2,053 (2,14), 2,060 (2,14), 2,073 (5,00), 2,089 (1,70), 2,327 (1,67), 2,366 (1,12), 2,523 (6,84), 2,567 (4,71), 2,577 (3,40), 2,592 (3,95), 2,607 (5,43), 2,618 (3,11), 2,649 (1,88), 2,669 (2,03), 2,709 (1,34), 3,455 (1,19), 3,489 (2,24), 3,498 (1,77), 3,511 (1,88), 3,521 (1,92), 3,544 (1,99), 3,573 (1,45), 3,616 (1,48), 3,630 (1,63), 3,648 (1,05), 3,671 (1,67), 3,685 (3,19), 3,700 (2,46), 3,719 (2,46), 3,733 (2,28), 3,750 (1,95), 3,763 (1,95), 3,798 (1,01), 3,868 (1,48), 3,907 (1,09), 3,926 (1,45), 3,940 (1,63), 3,955 (1,05), 3,975 (1,52), 3,990 (1,63), 4,005 (1,09), 4,018 (0,94), 4,130 (0,98), 4,145 (1,23), 4,159 (1,12), 4,171 (1,85), 4,185 (1,23), 4,198 (0,98), 4,213 (1,05), 4,796 (4,27), 4,808 (5,97), 4,819 (4,16), 4,868 (16,00), 4,875 (9,59), 4,886 (8,65), 4,926 (1,81), 5,264 (1,63), 5,275 (1,85), 5,287 (1,59), 5,297 (1,16), 5,329 (1,41), 5,351 (1,41), 5,388 (1,99), 5,408 (1,63), 5,457 (1,34), 7,201 (1,30), 7,223 (6,33), 7,228 (6,73), 7,238 (9,38), 7,244 (8,36), 7,248 (9,81), 7,254 (6,91), 7,456 (5,36), 7,479 (5,57).

Приклад 475

(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (63,2 мг, 185 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,4 мг, 241 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (27,9 мг, 222 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які

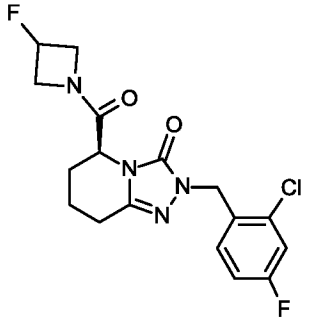
містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 63,6 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,33), -0,008 (11,31), 0,008 (10,12), 0,146 (1,33), 1,735 (5,83), 1,878 (1,15), 1,911 (1,86), 1,994 (1,64), 2,030 (2,74), 2,064 (2,61), 2,073 (4,69), 2,090 (3,49), 2,101 (3,93), 2,137 (2,78), 2,220 (1,59), 2,268 (2,08), 2,327 (2,03), 2,366 (1,33), 2,558 (4,24), 2,568 (4,15), 2,583 (3,23), 2,612 (4,82), 2,669 (2,78), 2,710 (1,59), 3,272 (1,24), 3,359 (1,46), 3,368 (1,46), 3,395 (1,64), 3,405 (1,68), 3,466 (1,24), 3,493 (1,59), 3,502 (1,55), 3,608 (1,06), 3,633 (4,95), 3,653 (4,24), 3,678 (2,78), 3,695 (2,03), 3,726 (2,48), 3,745 (3,58), 3,768 (2,83), 3,788 (2,43), 3,821 (0,71), 3,855 (4,77), 4,691 (2,30), 4,700 (2,78), 4,706 (2,92), 4,715 (2,30), 4,748 (2,87), 4,757 (3,31), 4,763 (3,76), 4,772 (2,74), 4,823 (3,40), 4,863 (16,00), 4,878 (8,71), 4,885 (9,86), 4,925 (2,21), 5,258 (2,25), 5,390 (2,96), 5,515 (1,72), 5,944 (0,57), 7,199 (1,37), 7,220 (6,81), 7,226 (7,47), 7,241 (8,09), 7,248 (9,15), 7,274 (1,46), 7,456 (5,70), 7,462 (5,57), 7,478 (5,79), 7,483 (5,52).

Приклад 476

(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



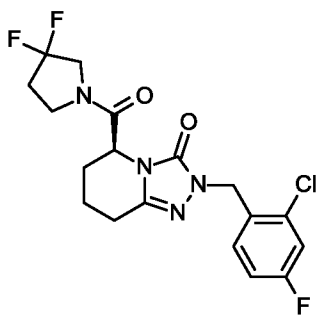
(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (63,2 мг, 185 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (91,4 мг, 241 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (24,8 мг, 222 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 57,0 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,58), 0,008 (2,92), 1,688 (2,51), 1,712 (4,48), 1,721 (4,07), 1,964 (2,44), 1,975 (2,30), 2,008 (1,96), 2,019 (2,00), 2,030 (2,15), 2,073 (5,14), 2,327 (0,53), 2,366 (0,51), 2,523 (2,70), 2,581 (3,90), 2,595 (5,88), 2,609 (3,00), 2,624 (1,16), 2,638 (1,95), 2,651 (0,89), 2,670 (0,66), 2,709 (0,55), 3,898 (0,79), 3,927 (1,67), 3,958 (1,70), 3,991 (1,66), 4,018 (0,96), 4,157 (0,70), 4,171 (0,81), 4,187 (0,66), 4,223 (1,42), 4,239 (1,38), 4,252 (1,29), 4,274 (1,71), 4,302 (1,49), 4,334 (0,93), 4,362 (1,42), 4,394 (1,05), 4,431 (0,75), 4,456 (1,03), 4,506 (0,77), 4,520 (0,88), 4,548 (4,00), 4,560 (6,36), 4,573 (4,15), 4,600 (0,64), 4,635 (0,68), 4,649 (0,81), 4,687 (0,81), 4,702 (0,82), 4,728 (0,62), 4,834 (1,19), 4,874 (16,00), 4,884 (6,86), 4,925 (0,82), 5,353 (1,00), 5,406 (1,00), 5,496 (0,99), 5,549 (1,00), 7,202 (1,12), 7,224 (4,47), 7,242 (10,36), 7,258 (7,49), 7,279 (2,00), 7,455 (3,92), 7,461 (3,86), 7,477 (4,01), 7,483 (3,93).

Приклад 477

(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



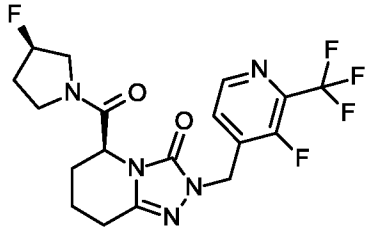
(5S)-2-(2-хлор-4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (63,2 мг, 185 мкмоль) розчиняли у ТГФ (3,0 мл) закладали і потім додавали HBTU (91,4 мг, 241 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 740 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (31,9 мг, 222 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 64,5 мг (84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,75), -0,008 (14,84), 0,008 (12,90), 0,146 (1,55), 1,675 (2,23), 1,723 (2,91), 1,911 (0,82), 2,004 (3,30), 2,012 (3,15), 2,039 (2,57), 2,073 (9,41), 2,327 (2,33), 2,366 (2,28), 2,381 (1,89), 2,410 (2,28), 2,430 (2,13), 2,563 (5,62), 2,572 (6,06), 2,587 (5,53), 2,607 (6,01), 2,650 (1,79), 2,670 (2,57), 2,710 (1,99), 3,536 (2,96), 3,556 (4,12), 3,567 (2,33), 3,575 (2,18), 3,636 (0,82), 3,670 (2,47), 3,703 (2,96), 3,740 (1,94), 3,773 (3,25), 3,784 (2,18), 3,809 (4,27), 3,828 (1,21), 3,890 (1,31), 3,909 (2,81), 3,936 (1,99), 3,954 (0,92), 3,993 (1,70), 4,021 (1,31), 4,035 (1,60), 4,063 (0,97), 4,145 (1,12), 4,176 (1,50), 4,201 (1,55), 4,760 (2,47), 4,775 (3,20), 4,785 (2,33), 4,830 (3,35), 4,849 (3,25), 4,868 (15,03), 4,882 (16,00), 4,922 (2,67), 7,199 (1,36), 7,205 (1,36), 7,220 (6,55), 7,226 (7,18), 7,236 (9,31), 7,247 (7,90), 7,252 (9,70), 7,274 (1,65), 7,456 (6,64), 7,462 (6,69), 7,478 (6,50), 7,484 (6,40).

Приклад 478

(5S)-5-{[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



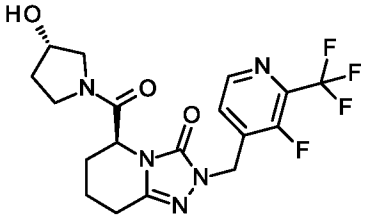
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 167 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (82,3 мг, 217 мкмоль) і триетиламін (70 мкл, 500 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид (3R)-3-фторпіролідину (25,1 мг, 200 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 37,0 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,80), -0,008 (12,00), 0,008 (8,00), 0,146 (0,80), 1,655 (0,80), 1,760 (0,80), 2,016 (2,00), 2,027 (1,60), 2,072 (2,00), 2,101 (0,80), 2,128 (0,80), 2,263 (0,40), 2,324 (1,60), 2,329 (2,40), 2,333 (1,60), 2,367 (2,00), 2,410 (0,40), 2,520 (16,00), 2,524 (14,00), 2,558 (2,80), 2,584 (1,60), 2,595 (1,20), 2,615 (1,20), 2,626 (2,00), 2,638 (1,20), 2,666 (2,40), 2,671 (3,20), 2,711 (2,00), 3,136 (0,40), 3,176 (0,80), 3,209 (0,80), 3,383 (3,20), 3,458 (0,80), 3,528 (2,00), 3,551 (1,60), 3,578 (1,20), 3,603 (2,00), 3,659 (0,80), 3,684 (0,40), 3,748 (0,40), 3,787 (0,40), 3,919 (0,40), 3,942 (0,80), 3,983 (0,40), 4,013 (0,40), 4,043 (0,40), 4,841 (0,80), 4,855 (1,20), 4,866 (0,80), 4,890 (0,80), 5,068 (6,40), 5,272 (0,40), 5,348 (0,40), 5,400 (0,40), 5,481 (0,40), 7,561 (2,00), 8,564 (2,80), 8,575 (2,80).

Приклад 479

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



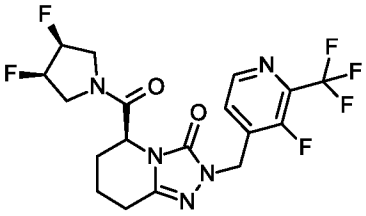
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (30,0 мг, 83,3 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (37,9 мг, 99,9 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (44 мкл, 250 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали (3S)-піролідин-3-ол (9,43 мг, 108 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 17,0 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,30), -0,008 (10,80), 0,008 (9,76), 0,146 (1,30), 1,406 (2,34), 1,672 (2,21), 1,750 (4,42), 1,850 (2,47), 1,860 (2,86), 1,872 (2,60), 1,882 (3,25), 1,985 (3,51), 2,008 (3,25), 2,029 (3,90), 2,039 (4,03), 2,075 (2,47), 2,327 (3,64), 2,366 (2,34), 2,518 (16,00), 2,523 (12,88), 2,565 (4,42), 2,576 (4,16), 2,591 (3,12), 2,624 (5,59), 2,665 (5,20), 2,669 (5,20), 2,674 (3,77), 2,710 (2,47), 3,204 (0,91), 3,236 (1,30), 3,346 (4,94), 3,379 (4,42), 3,398 (2,08), 3,433 (1,56), 3,443 (1,56), 3,455 (2,21), 3,463 (2,73), 3,485 (1,95), 3,575 (2,73), 3,593 (1,95), 3,638 (2,47), 3,649 (3,64), 3,665 (2,34), 3,676 (2,86), 3,756 (0,78), 4,270 (2,60), 4,361 (2,86), 4,710 (2,08), 4,719 (2,47), 4,726 (2,60), 4,734 (2,08), 4,752 (2,21), 4,767 (3,38), 4,775 (2,34), 4,834 (0,91), 4,955 (5,07), 4,963 (6,89), 4,972 (2,08), 5,014 (1,17), 5,065 (15,87), 5,078 (7,93), 5,087 (7,02), 5,106 (1,43), 7,542 (4,03), 7,554 (7,93), 7,567 (4,42), 8,562 (9,76), 8,573 (9,76).

Приклад 480

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піри-дин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (1,19 г, 3,15 ммоль) закладали у ТГФ (25 мл), а потім додавали HBTU (1,55 г, 4,09 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (1,6 мл, 9,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали (3R,4S)-3,4-дифторпіролідин (371 мг, 3,46 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 1,04 г (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

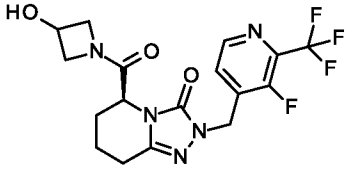
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,37 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,54), -0,008 (6,70), 0,008 (4,70), 0,146 (0,62), 1,412 (0,79), 1,655 (1,63), 1,747 (1,90), 1,987 (1,56), 2,025 (2,55), 2,034 (2,62), 2,073 (16,00), 2,095 (1,11), 2,102 (1,16), 2,328 (0,62), 2,561 (2,20), 2,576 (2,30), 2,587 (2,97), 2,597 (2,25), 2,612 (3,07), 2,625 (4,03), 2,637 (2,32), 2,669 (1,88), 2,710 (0,47), 3,461 (0,79), 3,495 (1,66), 3,505 (1,19), 3,517 (1,43), 3,527 (1,48), 3,537 (1,26), 3,551 (1,36), 3,581 (0,96), 3,622 (1,04), 3,636 (1,19), 3,655 (0,82), 3,677 (1,24), 3,691 (2,32), 3,704 (1,68), 3,724 (1,88), 3,738 (1,68), 3,755 (1,34), 3,768 (1,43), 3,802 (0,69), 3,873 (1,01), 3,909 (0,84), 3,930 (1,06), 3,944 (1,19), 3,960 (0,74), 3,980 (1,14), 3,995 (1,11), 4,009 (0,72), 4,022 (0,62), 4,131 (0,69), 4,146 (0,79), 4,160 (0,79), 4,172 (1,21), 4,186 (0,91), 4,199 (0,74), 4,214 (0,67), 4,816 (3,24), 4,830 (4,23), 4,840 (2,94), 5,021 (1,34), 5,063 (12,44), 5,074 (6,87),

5,116 (0,89), 5,266 (1,19), 5,276 (1,29), 5,288 (1,16), 5,314 (0,94), 5,329 (0,96), 5,353 (1,01), 5,389 (1,36), 5,408 (1,21), 5,420 (1,21), 5,431 (0,89), 5,444 (0,87), 5,457 (0,99), 7,549 (2,67), 7,561 (4,33), 8,564 (5,98), 8,576 (5,76).

Приклад 481

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)кар-боніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



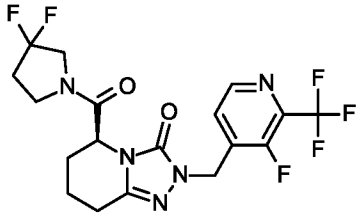
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (30,0 мг, 83,3 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (41,1 мг, 108 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (44 мкл, 250 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (10,9 мг, 99,9 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 10,0 мг (29 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,61 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,83), -0,008 (16,00), 0,008 (13,26), 0,146 (1,74), 1,962 (0,46), 2,327 (2,74), 2,366 (2,56), 2,523 (9,05), 2,669 (2,65), 2,710 (2,47), 3,187 (0,55), 4,046 (0,46), 4,523 (0,55), 4,550 (0,64), 5,063 (1,74), 7,561 (0,64), 8,559 (0,64).

Приклад 482

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



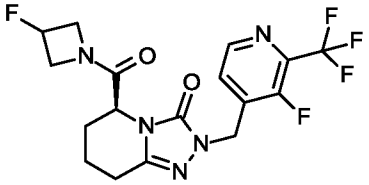
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (180 мг, чистота 53 %, 266 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл), а потім додавали HBTU (263 мг, 692 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (280 мкл, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (91,8 мг, 639 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 106 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,81), 0,145 (0,69), 1,173 (1,04), 1,191 (0,75), 1,225 (2,76), 1,243 (13,73), 1,259 (16,00), 1,273 (7,74), 1,673 (2,04), 1,748 (2,50), 1,902 (0,95), 1,978 (1,38), 2,019 (3,08), 2,327 (1,53), 2,366 (1,87), 2,382 (1,96), 2,411 (2,36), 2,432 (2,45), 2,455 (2,22), 2,583 (4,23), 2,592 (4,12), 2,608 (4,37), 2,625 (4,72), 2,669 (2,62), 2,710 (0,92), 3,145 (1,27), 3,541 (2,53), 3,560 (3,91), 3,573 (2,13), 3,581 (2,16), 3,641 (1,29), 3,674 (2,27), 3,709 (2,50), 3,744 (1,64), 3,779 (2,91), 3,814 (4,20), 3,833 (1,21), 3,891 (1,21), 3,909 (2,42), 3,936 (1,76), 3,955 (0,83), 3,967 (0,78), 3,997 (1,61), 4,025 (1,12), 4,040 (1,41), 4,067 (0,86), 4,150 (0,83), 4,179 (1,41), 4,205 (1,50), 4,238 (0,55), 4,782 (2,13), 4,797 (2,88), 4,806 (2,07), 4,853 (2,07), 4,868 (2,73), 4,877 (2,13), 5,021 (1,44), 5,063 (13,32), 5,071 (14,39), 5,113 (1,53), 6,513 (0,89), 7,547 (4,03), 7,560 (7,63), 7,573 (4,20), 8,564 (8,86), 8,575 (8,72).

Приклад 483

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



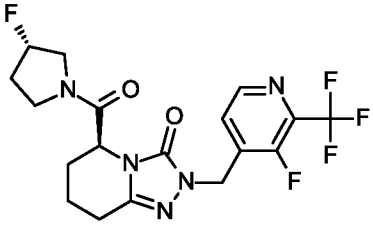
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (30,0 мг, 83,3 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (41,1 мг, 108 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (44 мкл, 250 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (11,1 мг, 99,9 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 15,0 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,74), -0,008 (7,63), 0,008 (6,07), 0,146 (0,74), 1,673 (1,71), 1,683 (2,20), 1,698 (2,34), 1,709 (2,72), 1,730 (3,20), 1,982 (2,42), 1,995 (2,49), 2,020 (2,27), 2,327 (1,45), 2,366 (1,38), 2,523 (5,77), 2,574 (3,20), 2,600 (4,24), 2,614 (6,10), 2,627 (3,20), 2,642 (1,30), 2,656 (2,16), 2,669 (2,46), 2,710 (1,60), 3,909 (0,82), 3,935 (1,64), 3,965 (1,64), 3,997 (1,71), 4,023 (1,00), 4,166 (0,71), 4,178 (0,86), 4,194 (0,67), 4,243 (1,34), 4,278 (1,64), 4,309 (1,60), 4,343 (0,93), 4,371 (1,64), 4,398 (1,12), 4,432 (0,82), 4,460 (1,04), 4,516 (0,74), 4,530 (0,89), 4,572 (4,43), 4,585 (6,55), 4,597 (4,24), 4,634 (0,74), 4,649 (0,82), 4,685 (0,78), 4,702 (0,78), 4,726 (0,63), 5,023 (0,78), 5,065 (16,00), 5,115 (0,63), 5,355 (1,00), 5,408 (1,00), 5,497 (1,04), 5,551 (1,04), 7,556 (4,09), 7,569 (7,74), 7,581 (4,28), 8,561 (6,96), 8,573 (7,00).

Приклад 484

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



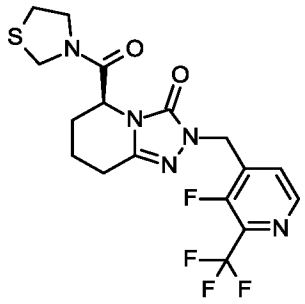
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (180 мг, чистота 53 %, 266 мкмоль) закладали у ТГФ (2,4 мл), а потім додавали HBTU (263 мг, 692 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (280 мкл, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (80,3 мг, 639 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 98,9 мг (86 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (13,44), 0,146 (1,64), 1,748 (1,64), 1,934 (0,62), 2,106 (1,64), 2,267 (0,82), 2,327 (2,67), 2,366 (2,15), 2,523 (7,49), 2,587 (1,33), 2,602 (1,13), 2,629 (1,74), 2,669 (3,28), 2,709 (1,95), 3,408 (0,51), 3,462 (0,51), 3,498 (0,62), 3,634 (1,64), 3,652 (1,33), 3,679 (1,13), 3,703 (0,72), 3,751 (1,23), 3,774 (1,13), 3,792 (0,82), 3,857 (1,74), 4,717 (1,13), 4,780 (1,33), 4,790 (1,13), 5,016 (0,92), 5,057 (5,95), 5,071 (4,21), 5,112 (0,62), 5,260 (0,82), 5,393 (1,03), 5,515 (0,62), 7,548 (1,54), 7,561 (3,08), 7,573 (1,74), 8,564 (3,69), 8,575 (3,69).

Приклад 485

(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



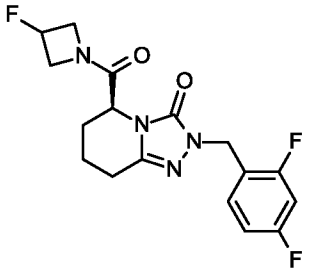
(5S)-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 278 мкмоль) закладали у ТГФ (2,1 мл, 26 ммоль), а потім додавали HBTU (137 мг, 361 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 830 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали 1,3-тіазолідин (29,7 мг, 333 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 61,0 мг (51 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,40 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (14,45), 0,146 (1,94), 1,622 (0,52), 1,764 (0,65), 2,037 (0,90), 2,327 (2,84), 2,366 (2,45), 2,524 (6,32), 2,566 (2,06), 2,581 (1,42), 2,629 (1,29), 2,669 (3,48), 2,710 (2,71), 3,020 (1,42), 3,036 (0,77), 3,130 (0,90), 3,145 (1,81), 3,160 (1,03), 3,643 (0,52), 3,696 (0,52), 3,801 (0,52), 3,945 (0,52), 4,374 (0,90), 4,400 (1,16), 4,556 (1,03), 4,581 (0,90), 4,614 (0,65), 4,637 (0,77), 4,811 (0,77), 4,833 (0,65), 4,904 (0,65), 4,991 (0,52), 5,067 (3,35), 5,075 (3,61), 7,547 (0,90), 7,560 (1,81), 7,574 (0,90), 8,564 (2,06), 8,576 (2,06).

Приклад 486

(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (26,0 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,1 мг (75 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

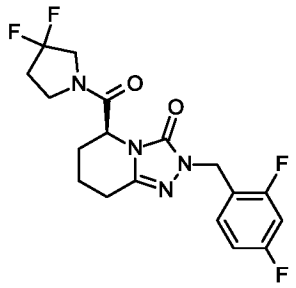
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,22 хв.; МС (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,45), 1,702 (7,00), 1,942 (3,26), 2,005 (2,78), 2,016 (2,91), 2,073 (5,89), 2,327 (0,68), 2,366 (0,55), 2,524 (5,41), 2,566 (6,11), 2,580 (8,21), 2,593 (4,09), 2,609 (1,51), 2,622 (2,63), 2,635 (1,12), 2,669 (0,79), 2,710 (0,61), 3,760 (0,96), 3,778 (0,79), 3,894 (1,12), 3,923 (2,21), 3,952 (2,34), 3,985 (2,23), 4,016 (1,34), 4,152 (0,98), 4,167 (1,09), 4,180 (0,90), 4,205 (1,25), 4,220 (2,01), 4,235 (1,97), 4,250 (2,15), 4,264 (2,34), 4,287 (2,30), 4,319 (1,99), 4,348 (1,44), 4,391 (1,40), 4,426 (1,03), 4,450 (1,36), 4,496 (1,09), 4,521 (5,41), 4,533 (8,38), 4,546 (5,32), 4,566 (1,23), 4,591 (0,79), 4,629 (0,96), 4,642 (1,12), 4,681 (1,07), 4,697 (1,07), 4,721 (0,88), 4,784 (2,28), 4,822 (16,00), 4,877 (1,42), 5,351 (1,40), 5,405 (1,38), 5,494 (1,36), 5,548 (1,38), 7,056 (2,78), 7,078 (6,02), 7,097 (3,37), 7,219 (2,93), 7,244 (5,67), 7,268 (3,02), 7,284 (2,85), 7,304 (5,87), 7,322 (5,60), 7,343 (2,34).

Приклад 487

(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро-

[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



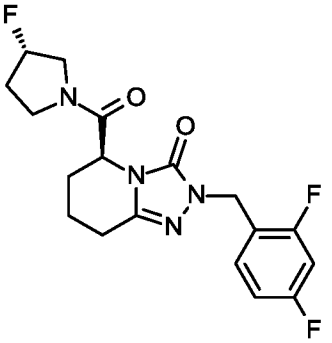
(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (33,4 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 68,6 мг (89 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,009 (7,97), 1,707 (3,42), 1,991 (3,13), 2,072 (3,13), 2,327 (1,65), 2,365 (1,99), 2,408 (2,33), 2,572 (6,04), 2,590 (6,43), 2,604 (3,99), 2,633 (1,94), 2,669 (1,77), 2,710 (1,77), 3,533 (2,85), 3,544 (4,10), 3,554 (4,38), 3,664 (2,56), 3,697 (2,96), 3,739 (1,59), 3,772 (3,53), 3,804 (5,52), 3,904 (2,90), 3,930 (2,05), 3,989 (1,77), 4,031 (1,59), 4,169 (1,59), 4,196 (1,65), 4,748 (3,19), 4,779 (2,79), 4,817 (16,00), 4,836 (14,92), 4,875 (2,85), 7,059 (2,51), 7,081 (5,47), 7,102 (2,96), 7,218 (3,19), 7,225 (3,07), 7,244 (5,01), 7,268 (3,36), 7,275 (5,07), 7,298 (6,21), 7,315 (5,98), 7,336 (2,62).

Приклад 488

(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (29,2 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 71,0 мг (96 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

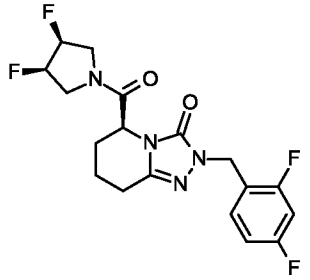
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,26 хв.; МС (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,61), 0,008 (3,24), 0,146 (0,44), 1,244 (0,93), 1,259 (0,88), 1,274 (0,58), 1,710 (5,63), 1,721 (6,37), 1,858 (1,32), 1,869 (1,26), 1,882 (1,15), 1,892 (1,62), 1,970 (1,59), 1,984 (1,56), 1,996 (2,22), 2,006 (2,91), 2,019 (2,66), 2,050 (2,52), 2,060 (3,16), 2,073 (10,65), 2,086 (3,81), 2,105 (3,24), 2,123 (2,14), 2,134 (2,58), 2,170 (0,93), 2,189 (0,63), 2,217 (1,70), 2,237 (1,81), 2,266 (2,25), 2,323 (0,93), 2,328 (1,07), 2,366 (1,13), 2,519 (4,01), 2,568 (2,96), 2,591 (4,80), 2,596 (4,97), 2,638 (1,87), 2,670 (1,04), 2,690 (1,78), 2,710 (1,04), 2,731 (0,96), 2,890 (1,29), 3,267 (1,13), 3,286 (1,40), 3,296 (2,09), 3,314 (2,11), 3,324 (1,45), 3,342 (1,23), 3,357 (1,26), 3,365 (1,45), 3,369 (1,29), 3,391 (1,67), 3,400 (1,70), 3,453 (1,29), 3,462 (1,34), 3,489

(1,89), 3,498 (1,73), 3,606 (1,23), 3,631 (6,26), 3,649 (4,50), 3,654 (4,12), 3,674 (2,83), 3,693 (2,42), 3,719 (2,61), 3,740 (4,28), 3,766 (3,51), 3,773 (2,74), 3,782 (2,96), 3,814 (0,80), 3,851 (5,46), 4,491 (2,42), 4,668 (4,34), 4,677 (4,78), 4,683 (4,91), 4,693 (4,14), 4,724 (4,69), 4,734 (5,08), 4,740 (5,57), 4,749 (4,36), 4,773 (4,94), 4,812 (16,00), 4,838 (10,21), 4,877 (3,18), 5,258 (2,69), 5,382 (3,35), 5,389 (3,46), 5,510 (1,95), 5,943 (0,63), 6,954 (0,41), 7,054 (2,58), 7,060 (2,74), 7,075 (5,79), 7,081 (6,37), 7,097 (3,27), 7,102 (3,32), 7,218 (3,10), 7,225 (2,94), 7,243 (5,43), 7,249 (5,05), 7,268 (3,29), 7,274 (4,47), 7,280 (2,52), 7,297 (5,52), 7,302 (4,36), 7,314 (3,68), 7,318 (5,46), 7,335 (1,65), 7,340 (1,84).

Приклад 489

(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



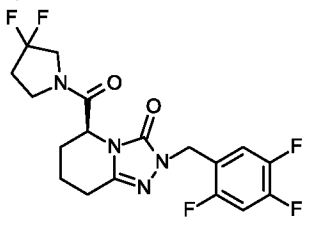
(5S)-2-(2,4-дифторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 194 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл), а потім додавали HBTU (95,6 мг, 252 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 780 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (33,4 мг, 233 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 70,3 мг (91 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,55), -0,008 (5,38), 0,008 (5,26), 0,146 (0,55), 1,021 (0,70), 1,038 (0,74), 1,409 (0,50), 1,637 (2,21), 1,661 (2,91), 1,670 (2,58), 1,697 (2,83), 1,709 (3,33), 1,718 (3,71), 1,732 (3,08), 1,909 (1,50), 1,951 (2,82), 1,959 (2,44), 1,975 (1,85), 1,997 (3,57), 2,021 (2,24), 2,032 (2,52), 2,039 (2,71), 2,047 (2,58), 2,056 (2,19), 2,073 (9,63), 2,082 (1,94), 2,110 (0,67), 2,327 (0,77), 2,562 (4,05), 2,577 (5,02), 2,591 (6,66), 2,602 (3,78), 2,621 (1,42), 2,633 (2,28), 2,645 (1,22), 2,670 (0,89), 2,710 (0,67), 3,440 (0,78), 3,449 (1,35), 3,458 (0,84), 3,483 (2,30), 3,504 (1,67), 3,512 (1,74), 3,521 (2,00), 3,530 (2,80), 3,538 (2,63), 3,563 (1,19), 3,573 (1,72), 3,583 (1,09), 3,611 (1,83), 3,625 (2,06), 3,644 (1,28), 3,658 (1,45), 3,666 (2,06), 3,681 (2,99), 3,699 (3,74), 3,714 (2,35), 3,722 (2,38), 3,731 (2,44), 3,751 (2,28), 3,762 (2,16), 3,784 (1,24), 3,797 (1,17), 3,826 (0,81), 3,856 (1,44), 3,862 (1,78), 3,891 (1,17), 3,898 (1,31), 3,922 (1,80), 3,936 (2,03), 3,951 (1,24), 3,965 (1,42), 3,971 (1,92), 3,985 (1,92), 4,000 (1,20), 4,014 (1,11), 4,125 (1,20), 4,140 (1,39), 4,153 (1,36), 4,167 (2,31), 4,181 (1,49), 4,194 (1,33), 4,209 (1,22), 4,780 (9,35), 4,793 (4,99), 4,817 (16,00), 4,831 (9,32), 4,839 (9,45), 4,870 (1,49), 4,879 (2,33), 5,069 (0,81), 5,244 (1,25), 5,253 (1,99), 5,265 (2,00), 5,275 (2,21), 5,283 (1,78), 5,296 (1,38), 5,309 (1,24), 5,317 (1,27), 5,329 (1,60), 5,337 (1,63), 5,349 (1,70), 5,364 (1,55), 5,374 (2,16), 5,387 (2,41), 5,398 (2,00), 5,406 (1,99), 5,414 (1,78), 5,439 (1,24), 5,447 (1,36), 5,457 (1,70), 5,470 (1,64), 5,479 (1,72), 5,493 (1,25), 5,502 (0,83), 7,057 (2,83), 7,060 (2,85), 7,078 (6,16), 7,081 (6,15), 7,100 (3,50), 7,103 (3,46), 7,220 (2,96), 7,246 (5,77), 7,271 (4,75), 7,293 (4,41), 7,301 (4,41), 7,309 (3,89), 7,317 (4,60), 7,330 (1,78), 7,339 (1,81).

Приклад 490

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-

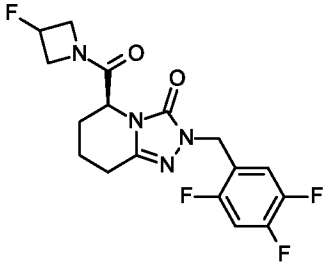
карбонову кислоту (50,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (75,3 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (26,3 мг, 183 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 34,2 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,45), -0,008 (4,97), 0,007 (3,87), 0,146 (0,52), 0,966 (0,45), 0,981 (0,45), 1,663 (2,32), 1,688 (1,81), 1,727 (2,84), 1,982 (2,65), 1,995 (3,16), 2,006 (3,42), 2,021 (2,84), 2,034 (2,32), 2,042 (2,39), 2,049 (2,26), 2,059 (2,00), 2,071 (2,00), 2,086 (1,61), 2,327 (1,48), 2,366 (1,74), 2,380 (1,87), 2,409 (2,19), 2,430 (2,19), 2,451 (1,74), 2,560 (5,94), 2,570 (6,97), 2,586 (5,87), 2,604 (6,58), 2,616 (3,16), 2,633 (1,35), 2,646 (2,06), 2,669 (1,81), 2,709 (1,48), 3,530 (2,71), 3,535 (2,90), 3,547 (4,06), 3,556 (4,39), 3,566 (2,52), 3,575 (2,26), 3,636 (0,77), 3,669 (3,29), 3,702 (3,10), 3,737 (2,52), 3,770 (3,42), 3,780 (2,39), 3,788 (1,87), 3,805 (4,65), 3,825 (1,42), 3,835 (0,77), 3,888 (1,35), 3,907 (2,90), 3,925 (1,61), 3,933 (2,06), 3,951 (0,97), 3,961 (0,97), 3,990 (1,87), 4,003 (0,90), 4,018 (1,23), 4,032 (1,68), 4,061 (1,03), 4,143 (1,10), 4,175 (1,68), 4,200 (1,68), 4,230 (0,65), 4,750 (2,39), 4,764 (3,29), 4,774 (2,45), 4,791 (2,19), 4,830 (15,23), 4,845 (16,00), 4,885 (2,52), 7,263 (2,39), 7,280 (2,77), 7,285 (3,16), 7,307 (3,16), 7,312 (2,90), 7,329 (2,45), 7,540 (2,52), 7,556 (2,77), 7,566 (3,87), 7,582 (3,87), 7,591 (2,90), 7,607 (2,65).

Приклад 491

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



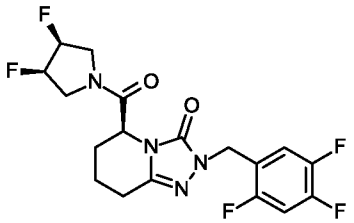
(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (75,3 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (20,5 мг, 183 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 27,2 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,49), -0,008 (13,66), 0,008 (11,22), 0,146 (1,44), 1,675 (2,84), 1,699 (4,55), 1,709 (4,73), 1,956 (2,93), 1,965 (2,75), 2,023 (2,61), 2,073 (1,58), 2,327 (1,49), 2,366 (1,62), 2,523 (5,72), 2,578 (5,18), 2,593 (7,66), 2,606 (3,97), 2,621 (1,58), 2,635 (2,61), 2,648 (1,22), 2,670 (1,67), 2,710 (1,80), 3,899 (0,99), 3,929 (2,03), 3,959 (2,03), 3,991 (2,07), 4,021 (1,22), 4,158 (0,90), 4,171 (1,04), 4,188 (0,86), 4,224 (1,71), 4,238 (1,71), 4,268 (2,30), 4,290 (2,12), 4,321 (1,71), 4,353 (1,35), 4,392 (1,26), 4,429 (0,95), 4,455 (1,31), 4,505 (0,95), 4,538 (4,64), 4,550 (7,62), 4,562 (4,91), 4,600 (0,77), 4,629 (0,81), 4,648 (0,99), 4,682 (0,99), 4,699 (1,04), 4,794 (1,76), 4,834 (16,00), 4,886 (1,17), 5,353 (1,26), 5,406 (1,22), 5,495 (1,22), 5,550 (1,22), 7,272 (1,89), 7,297 (3,15), 7,315 (3,20), 7,339 (1,89), 7,539 (1,89), 7,564 (3,61), 7,581 (3,65), 7,606 (1,98).

Приклад 492

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



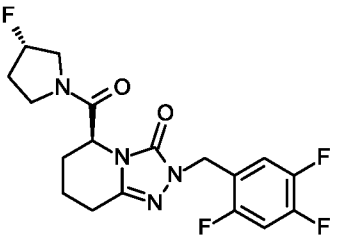
(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (75,3 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (26,3 мг, 183 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 29,0 мг (46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,41 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,81), -0,008 (16,00), 0,008 (13,82), 0,146 (1,81), 1,654 (0,75), 1,728 (0,90), 2,012 (0,94), 2,327 (2,07), 2,366 (1,62), 2,523 (6,70), 2,562 (1,69), 2,603 (1,77), 2,645 (0,68), 2,669 (2,11), 2,709 (1,62), 3,487 (1,28), 3,615 (0,60), 3,685 (1,02), 3,699 (0,83), 3,715 (0,75), 3,937 (0,60), 3,987 (0,53), 4,170 (0,56), 4,795 (2,07), 4,830 (4,10), 4,840 (2,52), 4,888 (0,53), 5,387 (0,64), 7,282 (0,98), 7,307 (1,02), 7,537 (0,56), 7,565 (1,20), 7,581 (1,17), 7,605 (0,56).

Приклад 493

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-(2,4,5-трифторбензил)-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



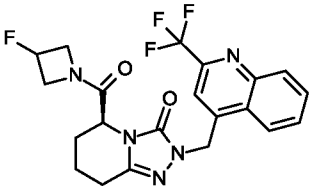
(5S)-3-оксо-2-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонову кислоту (50,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл) і потім додавали HBTU (75,3 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (23,0 мг, 183 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 24,7 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,39), 0,008 (10,78), 0,146 (1,39), 0,934 (0,70), 1,728 (4,52), 1,910 (1,57), 2,073 (4,35), 2,266 (1,91), 2,327 (4,35), 2,366 (4,52), 2,524 (16,00), 2,580 (2,96), 2,609 (4,35), 2,670 (4,52), 2,710 (4,17), 3,395 (1,57), 3,465 (1,04), 3,493 (1,39), 3,631 (4,70), 3,651 (3,83), 3,697 (1,91), 3,741 (3,30), 3,767 (2,78), 3,851 (4,17), 4,695 (2,43), 4,737 (2,61), 4,752 (3,13), 4,761 (2,43), 4,786 (2,26), 4,825 (11,65), 4,846 (7,65), 4,885 (1,91), 5,259 (2,09), 5,390 (2,61), 5,510 (1,57), 7,263 (2,09), 7,284 (2,78), 7,306 (2,96), 7,329 (1,91), 7,540 (1,91), 7,565 (3,30), 7,582 (3,48), 7,607 (2,09).

Приклад 494

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



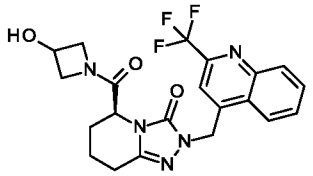
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (69,6 мг, 184 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3-фторазетидину (25,6 мг, 229 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 63,7 мг (93 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (14,24), 0,146 (1,92), 1,686 (2,08), 1,710 (2,88), 1,988 (2,72), 2,073 (2,56), 2,327 (3,68), 2,366 (3,84), 2,523 (13,60), 2,586 (3,20), 2,598 (5,60), 2,611 (3,20), 2,628 (1,44), 2,641 (2,24), 2,670 (4,16), 2,710 (4,00), 3,943 (1,28), 4,002 (1,60), 4,272 (1,92), 4,298 (1,60), 4,330 (1,44), 4,358 (0,96), 4,407 (1,12), 4,472 (0,96), 4,524 (0,80), 4,608 (3,52), 4,620 (5,12), 4,632 (3,36), 5,356 (0,96), 5,423 (3,04), 5,463 (13,44), 5,472 (6,24), 5,484 (5,44), 5,513 (1,44), 7,747 (9,12), 7,846 (3,52), 7,863 (2,40), 7,948 (3,84), 7,966 (5,92), 7,984 (3,36), 8,214 (7,04), 8,236 (6,08), 8,368 (4,32), 8,389 (4,00).

Приклад 495

(5S)-5-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



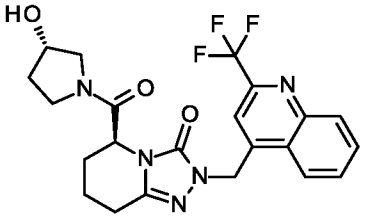
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (75,4 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид азетидин-3-олу (20,1 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 41,4 мг (61 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,29 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,53), -0,008 (5,42), 0,008 (4,04), 0,146 (0,53), 1,651 (3,35), 1,717 (4,41), 1,919 (2,45), 1,931 (2,34), 1,944 (3,72), 1,954 (5,95), 1,966 (5,58), 1,998 (3,61), 2,008 (3,72), 2,017 (3,46), 2,073 (1,65), 2,328 (1,17), 2,333 (0,90), 2,367 (1,22), 2,557 (4,04), 2,582 (4,52), 2,594 (8,50), 2,605 (4,62), 2,623 (2,29), 2,635 (3,56), 2,647 (1,65), 2,670 (1,33), 2,711 (1,22), 3,611 (2,82), 3,619 (3,30), 3,637 (3,67), 3,645 (4,47), 3,661 (3,30), 3,676 (3,19), 3,686 (3,14), 3,933 (3,72), 3,945 (4,15), 3,966 (1,01), 4,035 (5,05), 4,054 (6,80), 4,062 (5,48), 4,077 (3,03), 4,115 (2,45), 4,131 (3,03), 4,141 (2,60), 4,156 (2,39), 4,341 (2,50), 4,358 (4,20), 4,379 (2,98), 4,485 (3,03), 4,501 (4,36), 4,518 (7,28), 4,533 (7,44), 4,566 (3,99), 4,582 (8,40), 4,591 (7,71), 4,606 (3,35), 5,413 (2,23), 5,420 (2,18), 5,454 (12,54), 5,461 (13,50), 5,469 (14,41), 5,474 (13,61), 5,510 (2,45), 5,516 (2,34), 5,811 (11,32), 5,826 (5,58), 7,745 (15,63), 7,753 (16,00), 7,829 (3,46), 7,847 (7,97), 7,864 (5,00), 7,945 (7,23), 7,966 (10,79), 7,984 (6,49), 8,214 (13,29), 8,235 (11,48), 8,363 (6,64), 8,373 (7,02), 8,384 (6,43), 8,394 (6,27).

Приклад 496

(5S)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



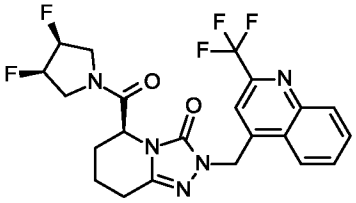
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл, 37 ммоль), а потім додавали HBTU (75,4 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (22,7 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,3 мг (88 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,31 хв.; МС (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,53), 0,008 (2,56), 1,658 (1,13), 1,670 (1,16), 1,682 (1,13), 1,731 (2,20), 1,741 (2,13), 1,862 (1,43), 1,872 (1,73), 1,884 (1,43), 1,894 (1,83), 1,905 (1,43), 1,928 (0,50), 1,988 (2,20), 2,011 (2,23), 2,021 (2,63), 2,031 (2,56), 2,042 (2,03), 2,054 (1,36), 2,062 (1,56), 2,073 (16,00), 2,328 (0,77), 2,367 (0,57), 2,519 (4,39), 2,523 (4,56), 2,564 (1,66), 2,608 (2,89), 2,620 (1,66), 2,640 (0,96), 2,650 (1,33), 2,665 (1,03), 2,670 (0,96), 2,710 (0,63), 3,209 (0,40), 3,241 (0,60), 3,350 (2,69), 3,379 (2,23), 3,390 (1,20), 3,411 (0,93), 3,443 (0,83), 3,453 (0,86), 3,465 (1,06), 3,473 (1,50), 3,495 (0,93), 3,503 (0,90), 3,569 (1,53), 3,591 (0,93), 3,654 (1,40), 3,665 (2,06), 3,681 (1,50), 3,692 (1,60), 4,276 (1,50), 4,371 (1,60), 4,742 (1,23), 4,750 (1,43), 4,757 (1,53), 4,765 (1,23), 4,783 (1,30), 4,798 (1,70), 4,806 (1,16), 4,864 (0,47), 4,970 (2,10), 5,085 (2,03), 5,406 (1,46), 5,447 (4,79), 5,479 (6,35), 5,520 (1,80), 7,743 (10,31), 7,753 (2,59), 7,758 (1,86), 7,825 (1,53), 7,845 (3,29), 7,863 (2,16), 7,945 (2,96), 7,965 (4,46), 7,984 (2,66), 8,213 (5,52), 8,234 (4,72), 8,366 (2,93), 8,387 (2,79).

Приклад 497

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



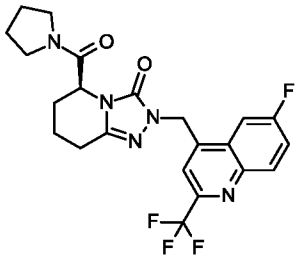
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (60,0 мг, 153 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (75,4 мг, 199 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (80 мкл, 460 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (26,3 мг, 184 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 6 діб при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 62,0 мг (84 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,71), -0,008 (16,00), 0,008 (11,82), 0,147 (1,50), 1,648 (1,55), 1,733 (1,67), 2,023 (2,46), 2,328 (2,21), 2,367 (1,67), 2,572 (2,42), 2,609 (3,47), 2,670 (2,59), 2,710 (1,75), 3,501 (1,30), 3,522 (1,46), 3,641 (1,09), 3,696 (2,13), 3,729 (2,05), 3,773 (1,30), 3,930 (1,55), 3,978 (1,09), 4,189 (1,09), 4,854 (2,80), 4,867 (3,89), 4,878 (2,92), 5,265 (1,17), 5,357 (1,04), 5,415 (2,42), 5,456 (5,43), 5,464 (5,60), 5,478 (5,35), 5,492 (5,35), 5,534 (1,84), 7,548 (1,17), 7,597 (1,50), 7,627 (1,84), 7,644 (1,09), 7,735 (7,06), 7,743 (8,15), 7,849 (2,92), 7,870 (1,92), 7,946 (3,09), 7,966 (4,89), 7,983 (2,92), 8,215 (6,35), 8,236 (5,31), 8,359 (2,80), 8,367 (3,17), 8,380 (2,76), 8,388 (2,97).

Приклад 498

(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



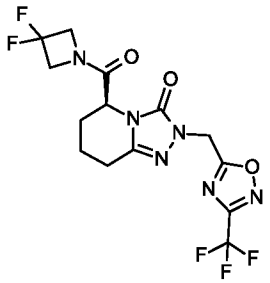
(5S)-2-{[6-фтор-2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (44,0 мг, 107 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HATU (53,0 мг, 139 мкмоль) і триетиламін (45 мкл, 320 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (11 мкл, 130 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 28,6 мг (58 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,01), 0,146 (1,06), 1,668 (2,28), 1,719 (3,21), 1,764 (2,32), 1,781 (6,04), 1,799 (10,55), 1,816 (8,53), 1,833 (2,66), 1,899 (2,58), 1,916 (7,89), 1,933 (10,26), 1,949 (6,25), 1,966 (1,98), 2,012 (5,91), 2,022 (5,99), 2,035 (3,80), 2,327 (2,62), 2,366 (1,94), 2,569 (3,29), 2,596 (3,08), 2,606 (4,98), 2,618 (3,17), 2,636 (1,60), 2,647 (2,32), 2,669 (2,96), 2,709 (2,07), 3,234 (1,52), 3,251 (3,29), 3,263 (3,29), 3,280 (5,91), 3,333 (3,55), 3,351 (5,78), 3,368 (3,21), 3,380 (3,42), 3,398 (1,60), 3,438 (1,77), 3,456 (3,67), 3,480 (4,64), 3,497 (2,20), 3,612 (2,07), 3,628 (4,56), 3,645 (2,70), 3,653 (3,63), 3,670 (1,65), 4,797 (4,18), 4,811 (5,87), 4,820 (3,93), 5,374 (2,74), 5,415 (12,37), 5,434 (12,50), 5,475 (2,70), 7,797 (16,00), 7,872 (2,53), 7,879 (2,79), 7,894 (4,18), 7,901 (4,69), 7,916 (3,00), 7,923 (3,04), 8,151 (4,98), 8,158 (5,15), 8,177 (5,11), 8,184 (5,02), 8,295 (4,69), 8,309 (4,90), 8,319 (4,73), 8,333 (4,43).

Приклад 499

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (85,0 мг, чистота 82 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (103 мг, 272 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 630 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (32,5 мг, 251 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 46,8 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

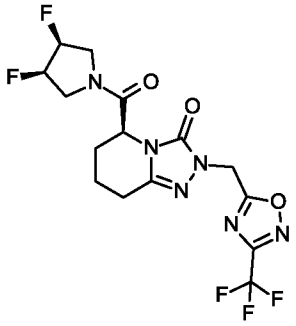
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,49), 0,008 (2,81), 1,723 (2,72), 1,737 (3,89), 1,753 (2,88), 1,766 (1,17), 1,963 (1,10), 1,975 (1,10), 1,987 (1,10), 1,999 (1,76), 2,012 (1,52), 2,023 (0,68), 2,048 (0,75), 2,063 (1,38), 2,083 (1,48), 2,098 (1,38), 2,117 (0,80), 2,327 (0,63), 2,366 (0,84), 2,523 (1,99), 2,576 (0,82), 2,601 (1,90), 2,619 (3,02), 2,629 (2,08), 2,637 (2,32), 2,643 (3,77), 2,657 (1,80), 2,670 (1,12), 2,686 (0,98), 2,700 (0,45), 2,710 (0,89), 4,339 (1,24), 4,376 (2,11), 4,400 (1,27),

4,620 (2,51), 4,635 (3,98), 4,648 (2,51), 4,727 (1,12), 4,758 (1,31), 4,787 (0,68), 4,803 (0,70), 4,835 (1,41), 4,863 (1,31), 5,392 (0,40), 5,437 (16,00), 5,481 (0,45).

Приклад 500

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-окса-діазол-5-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



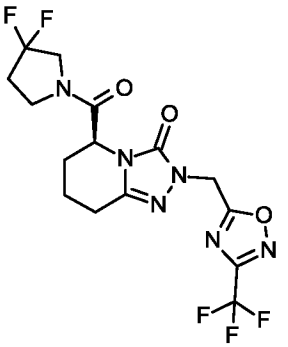
(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (85,0 мг, чистота 82 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (103 мг, 272 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 630 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (36,0 мг, 251 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,1 мг (56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,99), -0,008 (9,46), 0,008 (7,63), 0,146 (0,99), 1,690 (1,73), 1,744 (2,14), 1,972 (1,73), 2,012 (1,52), 2,076 (1,78), 2,111 (1,41), 2,327 (1,83), 2,366 (1,73), 2,522 (5,39), 2,602 (2,09), 2,611 (3,03), 2,626 (3,71), 2,638 (4,65), 2,652 (2,41), 2,669 (2,67), 2,690 (1,31), 2,710 (1,93), 3,456 (0,78), 3,519 (1,52), 3,528 (1,31), 3,538 (1,41), 3,571 (1,05), 3,616 (1,10), 3,630 (1,31), 3,648 (0,73), 3,685 (1,93), 3,705 (1,52), 3,717 (1,52), 3,726 (1,57), 3,743 (1,41), 3,757 (1,41), 3,777 (1,15), 3,870 (1,10), 3,905 (0,89), 3,927 (1,20), 3,942 (1,20), 3,957 (0,84), 3,977 (1,20), 3,991 (1,20), 4,007 (0,78), 4,020 (0,84), 4,126 (0,78), 4,141 (0,84), 4,168 (1,36), 4,181 (0,94), 4,193 (0,89), 4,209 (0,73), 4,819 (3,50), 4,829 (4,34), 4,835 (4,55), 4,844 (3,61), 5,266 (1,25), 5,377 (2,14), 5,416 (16,00), 5,419 (13,91), 5,427 (10,88), 5,470 (1,78).

Приклад 501

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



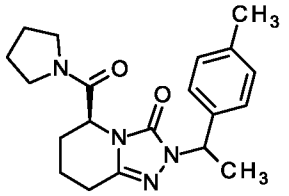
(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (85,0 мг, чистота 82 %, 209 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (103 мг, 272 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 630 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (36,0 мг, 251 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 69,8 мг (77 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,44 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,41), -0,008 (3,87), 0,008 (3,12), 0,146 (0,41), 1,704 (1,58), 1,719 (1,84), 1,732 (2,09), 1,741 (2,09), 1,978 (1,42), 1,991 (1,56), 2,002 (1,64), 2,013 (1,44), 2,028 (1,46), 2,052 (1,01), 2,063 (1,30), 2,072 (1,66), 2,078 (1,40), 2,088 (1,34), 2,098 (1,09), 2,107 (1,15), 2,327 (0,79), 2,366 (1,13), 2,380 (1,09), 2,408 (1,40), 2,428 (1,38), 2,450 (1,01), 2,568 (2,17), 2,593 (2,88), 2,608 (3,12), 2,617 (2,94), 2,631 (3,44), 2,640 (3,71), 2,652 (1,94), 2,669 (1,44), 2,683 (1,03), 2,710 (0,95), 3,532 (2,57), 3,551 (4,23), 3,570 (2,05), 3,637 (0,47), 3,670 (1,52), 3,704 (1,66), 3,737 (1,50), 3,768 (2,33), 3,786 (1,36), 3,802 (2,11), 3,811 (1,88), 3,830 (0,97), 3,887 (0,87), 3,906 (1,76), 3,925 (1,03), 3,931 (1,22), 3,950 (0,55), 3,965 (0,57), 3,994 (1,09), 4,007 (0,55), 4,022 (0,83), 4,037 (1,01), 4,065 (0,63), 4,146 (0,69), 4,179 (1,03), 4,202 (0,99), 4,235 (0,47), 4,783 (1,44), 4,793 (1,70), 4,798 (1,88), 4,808 (1,38), 4,858 (1,82), 4,873 (2,27), 4,883 (1,46), 5,375 (0,85), 5,419 (15,23), 5,423 (16,00), 5,467 (1,03), 5,632 (0,45).

Приклад 502

(5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш, 2 ізомери)



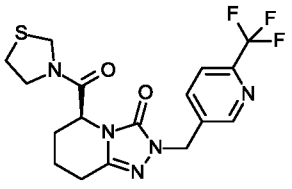
(5S)-2-[(1RS)-1-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (ізомер 1) (58,0 мг, 192 мкмоль) закладали у ТГФ (2,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (94,9 мг, 250 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 770 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додавали піролідин (19 мкл, 230 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою і етилацетатом. Органічну фазу відокремлювали і тричі екстрагували водну фазу етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 49,8 мг (73 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,79), -0,008 (16,00), 0,008 (13,92), 0,146 (1,84), 1,575 (7,98), 1,593 (8,07), 1,710 (1,84), 1,755 (2,17), 1,772 (3,54), 1,789 (2,64), 1,896 (2,31), 1,912 (3,02), 1,929 (2,12), 2,267 (15,10), 2,327 (2,64), 2,366 (1,89), 2,523 (8,12), 2,615 (1,79), 2,670 (2,78), 2,709 (1,98), 3,214 (1,18), 3,226 (1,13), 3,244 (1,94), 3,261 (1,04), 3,343 (1,42), 3,442 (1,23), 3,467 (1,42), 3,592 (1,37), 4,706 (1,60), 4,716 (1,23), 5,225 (1,94), 5,243 (1,75), 7,108 (2,64), 7,128 (5,71), 7,160 (6,75), 7,180 (2,88).

Приклад 503

(5S)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 292 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (144 мг, 380 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 880 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали 1,3-тіазолідин (31,3 мг, 351 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,5 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

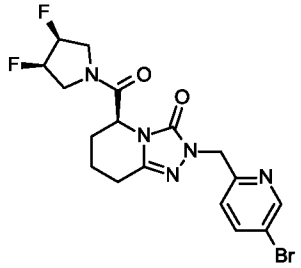
РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,99), 0,008 (4,42), 0,146 (0,48),

1,619 (0,94), 1,743 (1,45), 1,988 (0,73), 2,020 (1,88), 2,327 (0,94), 2,366 (0,67), 2,567 (2,15), 2,579 (2,06), 2,593 (1,91), 2,613 (2,66), 2,624 (1,54), 2,669 (1,30), 2,710 (0,73), 2,914 (0,42), 3,003 (1,45), 3,019 (3,12), 3,035 (1,72), 3,130 (1,97), 3,146 (4,14), 3,161 (2,21), 3,595 (0,45), 3,611 (0,64), 3,626 (0,82), 3,640 (1,12), 3,655 (0,54), 3,677 (0,60), 3,695 (1,12), 3,712 (0,73), 3,724 (0,60), 3,758 (0,51), 3,773 (0,97), 3,785 (0,88), 3,799 (1,21), 3,814 (0,60), 3,929 (0,57), 3,943 (1,21), 3,958 (0,82), 3,970 (0,94), 3,986 (0,42), 4,371 (1,88), 4,396 (2,42), 4,557 (2,54), 4,583 (2,00), 4,611 (1,42), 4,634 (1,72), 4,809 (1,69), 4,832 (1,42), 4,893 (1,36), 4,972 (1,51), 5,015 (10,37), 5,058 (0,48), 7,910 (15,09), 7,913 (16,00), 8,642 (5,60).

Приклад 504

(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



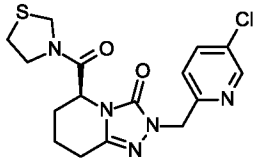
(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 283 мкмоль) закладали у ТГФ (23 мкл), а потім додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (48,8 мг, 340 мкмоль) і (200 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали HBTU (140 мг, 368 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,5 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ [млн.ч.]: -0,149 (1,70), -0,008 (12,77), 0,008 (16,00), 0,146 (1,62), 1,740 (1,45), 2,015 (1,45), 2,073 (2,13), 2,327 (2,89), 2,366 (3,06), 2,571 (2,55), 2,595 (2,30), 2,605 (2,98), 2,648 (1,11), 2,669 (3,06), 2,710 (2,98), 3,491 (1,11), 3,513 (0,94), 3,632 (0,85), 3,687 (1,45), 3,720 (1,19), 3,785 (0,77), 3,946 (0,77), 3,996 (0,68), 4,174 (0,68), 4,808 (2,81), 4,886 (13,53), 5,275 (0,77), 5,385 (0,85), 5,450 (0,60), 7,145 (3,23), 7,165 (3,57), 8,034 (2,64), 8,055 (2,55), 8,650 (3,15).

Приклад 505

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали 1,3-тіазо-лідин (34,7 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 45,0 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

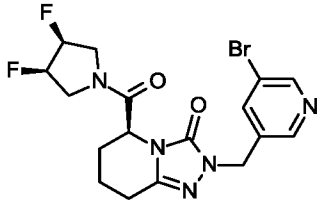
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,15 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,72), 0,008 (2,67), 1,245 (0,93), 1,261 (1,57), 1,278 (0,76), 1,661 (0,95), 1,746 (1,42), 1,796 (0,77), 1,980 (0,76), 2,016 (1,80), 2,073 (1,11), 2,327 (0,55), 2,524 (1,84), 2,578 (2,03), 2,592 (2,04), 2,610 (2,62), 2,622 (1,51), 2,640 (0,63), 2,652 (0,92), 2,665 (0,84), 2,913 (0,50), 3,002 (1,47), 3,018 (3,08), 3,034 (1,74), 3,130 (2,02), 3,146 (4,22), 3,161 (2,18), 3,596 (0,43), 3,614 (0,67), 3,629 (0,91), 3,644 (1,14), 3,659 (0,60), 3,673 (0,63), 3,690 (1,14), 3,707 (0,71), 3,720 (0,60), 3,761 (0,51), 3,777 (0,94), 3,788 (0,91), 3,803 (1,24), 3,818 (0,61), 3,932

(0,60), 3,947 (1,19), 3,961 (0,83), 3,973 (0,92), 3,989 (0,43), 4,244 (0,93), 4,373 (1,89), 4,399 (2,43), 4,486 (0,45), 4,553 (2,48), 4,578 (1,94), 4,618 (1,41), 4,640 (1,72), 4,808 (1,68), 4,831 (1,34), 4,875 (1,22), 4,891 (1,45), 4,900 (1,35), 4,916 (16,00), 4,958 (1,10), 4,974 (1,11), 7,200 (4,68), 7,221 (5,05), 7,914 (4,06), 7,920 (4,18), 7,935 (3,90), 7,941 (4,01), 8,572 (4,54), 8,578 (4,62).

Приклад 506

(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



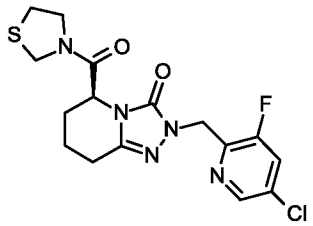
(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 283 мкмоль) закладали у ТГФ (1,7 мл), а потім додавали HBTU (140 мг, 368 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (250 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (48,8 мг, 340 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 51,1 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,64), -0,008 (5,43), 0,008 (5,61), 0,146 (0,67), 1,664 (0,94), 1,732 (1,25), 2,014 (1,37), 2,051 (1,07), 2,067 (0,90), 2,086 (0,77), 2,327 (0,97), 2,366 (0,94), 2,382 (0,97), 2,412 (1,01), 2,431 (0,99), 2,454 (0,88), 2,572 (3,14), 2,583 (2,36), 2,598 (2,26), 2,614 (2,51), 2,669 (1,31), 2,710 (0,71), 3,532 (1,05), 3,541 (1,22), 3,550 (1,83), 3,562 (2,06), 3,580 (0,92), 3,670 (1,18), 3,704 (1,31), 3,746 (0,75), 3,779 (1,91), 3,809 (2,08), 3,826 (0,69), 3,893 (0,60), 3,911 (1,31), 3,937 (0,99), 3,956 (0,54), 3,990 (0,82), 4,018 (0,56), 4,033 (0,77), 4,061 (0,47), 4,149 (0,45), 4,181 (0,75), 4,206 (0,71), 4,765 (1,03), 4,780 (1,44), 4,790 (1,12), 4,837 (1,12), 4,852 (1,50), 4,861 (1,12), 4,905 (16,00), 7,887 (3,24), 7,892 (5,73), 7,897 (3,52), 8,446 (5,61), 8,450 (5,65), 8,639 (5,35), 8,644 (5,37).

Приклад 507

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 306 мкмоль) закладали у ТГФ (4,6 мл), а потім додавали HBTU (139 мг, 367 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 920 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали 1,3-тіазолідин (35,5 мг, 398 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40,0 мг (33 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

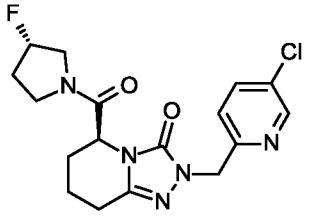
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,06), -0,008 (9,48), 0,008 (8,72), 0,147 (1,06), 1,653 (2,73), 1,711 (4,09), 1,949 (2,12), 1,983 (4,70), 2,046 (3,03), 2,073 (3,49), 2,327 (2,88), 2,366 (0,76), 2,470 (2,35), 2,525 (8,95), 2,569 (7,73), 2,581 (4,40), 2,599 (1,97), 2,612 (2,65), 2,670 (3,11), 2,710 (1,14), 2,744 (0,76), 2,800 (0,91), 2,998 (3,79), 3,014 (8,27), 3,030 (4,63), 3,128 (5,31), 3,144 (11,37), 3,159 (5,84), 3,610 (1,44), 3,625 (2,27), 3,640 (3,03), 3,663 (1,82), 3,681 (3,11), 3,698 (1,82), 3,711 (1,44), 3,752 (1,36), 3,767 (2,58), 3,780 (2,27), 3,794 (3,18), 3,810 (1,59), 3,924 (1,59), 3,940

(3,18), 3,952 (2,20), 3,966 (2,35), 3,981 (1,14), 4,367 (5,00), 4,392 (6,82), 4,543 (6,67), 4,568 (5,23), 4,609 (3,72), 4,632 (4,40), 4,797 (4,32), 4,820 (3,64), 4,859 (3,79), 4,900 (5,61), 4,905 (5,84), 4,939 (16,00), 4,943 (15,17), 4,991 (11,98), 5,030 (4,85), 8,089 (8,42), 8,094 (8,95), 8,113 (8,87), 8,118 (8,95), 8,478 (9,33), 8,482 (9,25).

Приклад 508

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



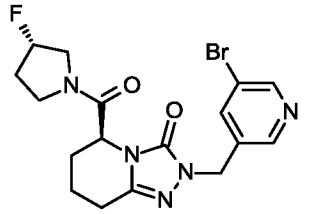
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (280 мкл, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (48,8 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 67,0 мг (54 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,82), -0,008 (6,88), 0,008 (6,28), 0,146 (0,82), 1,743 (4,02), 1,883 (0,88), 1,930 (1,00), 1,997 (1,06), 2,031 (1,66), 2,109 (2,66), 2,138 (2,02), 2,269 (1,42), 2,327 (1,63), 2,366 (0,69), 2,572 (2,81), 2,588 (2,17), 2,612 (3,32), 2,654 (1,30), 2,669 (1,87), 2,709 (0,69), 2,881 (0,42), 3,276 (1,24), 3,350 (1,18), 3,372 (1,03), 3,399 (1,12), 3,407 (1,09), 3,469 (0,91), 3,496 (1,12), 3,505 (1,09), 3,612 (0,72), 3,636 (3,38), 3,655 (2,90), 3,681 (1,87), 3,697 (1,36), 3,732 (2,17), 3,752 (2,35), 3,778 (1,99), 3,794 (1,57), 3,860 (3,29), 4,695 (1,54), 4,704 (1,93), 4,710 (2,14), 4,720 (1,57), 4,752 (2,11), 4,761 (2,32), 4,767 (2,66), 4,776 (1,96), 4,865 (1,21), 4,906 (16,00), 4,913 (11,14), 4,955 (0,91), 5,259 (1,66), 5,389 (2,05), 5,516 (1,09), 5,944 (0,39), 7,200 (6,85), 7,221 (7,37), 7,913 (5,80), 7,920 (5,89), 7,934 (5,40), 7,941 (5,68), 8,572 (6,67), 8,578 (6,70).

Приклад 509

(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(5-бромпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 283 мкмоль) закладали у ТГФ (1,7 мл), а потім додавали HBTU (140 мг, 368 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (250 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (42,7 мг, 340 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,7 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

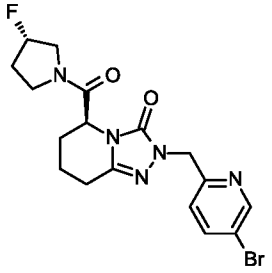
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,52), -0,008 (13,23), 0,008 (14,75), 0,146 (1,57), 1,734 (2,39), 1,910 (0,81), 2,027 (1,25), 2,103 (2,17), 2,137 (1,57), 2,270 (1,08), 2,327 (2,22), 2,366 (1,46), 2,565 (2,12), 2,592 (1,63), 2,616 (2,44), 2,669 (2,77), 2,710 (1,46), 3,397 (0,87), 3,468 (0,71), 3,495 (0,87), 3,638 (2,66), 3,662 (2,01), 3,679 (1,63), 3,703 (1,08), 3,723 (1,14), 3,744 (2,44), 3,769 (1,63), 3,854 (2,28), 4,694 (1,14), 4,709 (1,52), 4,719 (1,19), 4,751 (1,46), 4,766 (1,90), 4,775 (1,46), 4,901 (16,00), 5,259 (1,25), 5,390 (1,63), 5,515 (0,87), 7,893 (4,99), 8,448 (5,91), 8,639 (4,72),

8,644 (4,99).

Приклад 510

(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



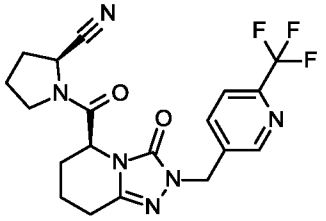
(5S)-2-[(5-бромпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 283 мкмоль) закладали у ТГФ (23 мкл), а потім додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (42,7 мг, 340 мкмоль) і гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (200 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали HBTU (140 мг, 368 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 56,0 мг (47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,13 хв.; МС (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,76), -0,008 (6,64), 0,008 (6,30), 0,146 (0,76), 1,729 (3,63), 1,742 (4,16), 1,882 (0,86), 1,921 (1,05), 1,993 (1,10), 2,034 (1,81), 2,072 (2,05), 2,101 (2,77), 2,138 (2,15), 2,219 (1,19), 2,269 (1,48), 2,327 (1,72), 2,366 (0,91), 2,571 (3,10), 2,586 (2,39), 2,610 (3,58), 2,651 (1,29), 2,669 (2,05), 2,710 (1,10), 3,274 (1,19), 3,349 (1,53), 3,362 (1,29), 3,371 (1,29), 3,398 (1,24), 3,407 (1,29), 3,468 (0,96), 3,495 (1,19), 3,504 (1,15), 3,610 (0,81), 3,635 (3,68), 3,656 (3,06), 3,681 (2,01), 3,701 (1,58), 3,730 (2,24), 3,750 (2,58), 3,778 (2,10), 3,794 (1,67), 3,826 (0,57), 3,860 (3,49), 4,693 (1,72), 4,702 (2,05), 4,708 (2,20), 4,717 (1,72), 4,750 (2,10), 4,759 (2,48), 4,765 (2,77), 4,774 (2,01), 4,841 (1,39), 4,882 (16,00), 4,889 (11,27), 4,930 (1,05), 5,258 (1,62), 5,390 (2,24), 5,515 (1,29), 7,144 (7,02), 7,165 (7,55), 8,032 (5,68), 8,038 (5,83), 8,053 (5,59), 8,059 (5,64), 8,648 (6,83), 8,654 (6,93).

Приклад 511

(2S)-1-{[(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-іл]карбоніл}піролідин-2-карбонітрил



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (97,0 мг, 283 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (140 мг, 368 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 850 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (2S)-піролідин-2-карбонітрилу (45,1 мг, 340 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 36,0 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

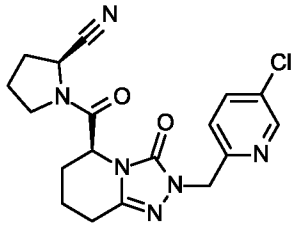
РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,97 хв.; МС (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,50), 0,146 (1,50), 1,244 (1,05), 1,260 (1,05), 1,641 (1,50), 1,780 (1,64), 2,045 (4,49), 2,061 (6,88), 2,077 (5,98), 2,094 (2,99), 2,117 (2,54), 2,136 (2,39), 2,150 (2,99), 2,161 (2,54), 2,189 (1,35), 2,209 (2,99), 2,228 (2,84), 2,240 (1,79), 2,259 (1,50), 2,327 (3,89), 2,366 (2,84), 2,570 (3,29), 2,586 (2,39), 2,597 (2,39), 2,610 (2,09), 2,646 (3,14), 2,669 (4,34), 2,710 (3,14), 3,676 (4,64), 3,692 (9,27), 3,709 (4,64), 4,798 (2,99), 4,809 (3,44), 4,818 (4,49), 4,830 (4,93), 4,847 (2,54), 4,971 (1,05), 5,011 (9,12), 5,021 (8,52), 5,061 (1,05), 7,915 (16,00), 8,642

(6,13).

Приклад 512

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-іл}карбоніл)піролідин-2-карбонітрил



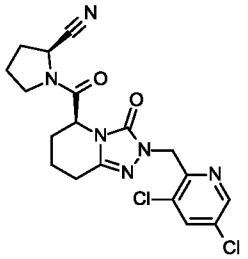
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 324 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (160 мг, 421 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (170 мкл, 970 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали (2S)-піролідин-2-карбонітрил (37,4 мг, 389 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 31,0 мг (25 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,55), -0,008 (4,70), 0,008 (4,51), 0,146 (0,56), 1,675 (0,88), 1,791 (1,13), 2,028 (1,26), 2,047 (3,33), 2,063 (4,78), 2,079 (4,08), 2,095 (1,90), 2,106 (1,56), 2,120 (1,82), 2,130 (1,52), 2,137 (1,65), 2,151 (2,09), 2,163 (1,80), 2,177 (0,77), 2,185 (0,98), 2,205 (2,07), 2,225 (2,01), 2,237 (1,20), 2,244 (0,73), 2,256 (0,96), 2,327 (0,85), 2,569 (1,65), 2,584 (1,45), 2,595 (1,58), 2,609 (1,26), 2,628 (1,15), 2,640 (2,16), 2,653 (1,26), 2,670 (1,33), 2,682 (1,02), 3,679 (3,23), 3,695 (6,66), 3,712 (3,27), 4,791 (2,37), 4,802 (2,50), 4,811 (2,76), 4,821 (3,53), 4,828 (2,41), 4,834 (2,61), 4,843 (1,88), 4,915 (16,00), 7,195 (4,32), 7,216 (4,66), 7,921 (3,06), 7,927 (3,05), 7,942 (2,91), 7,949 (2,99), 8,573 (3,80), 8,579 (3,82).

Приклад 513

(2S)-1-({(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-а]піридин-5-іл}карбоніл)піролідин-2-карбонітрил



(5S)-2-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (70,0 мг, 204 мкмоль) закладали у ТГФ (1,7 мл), а потім додавали HBTU (155 мг, 408 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 820 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (2S)-піролідин-2-карбонітрилу (40,6 мг, 306 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 10). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,50 мг (94 % чистота, 8 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

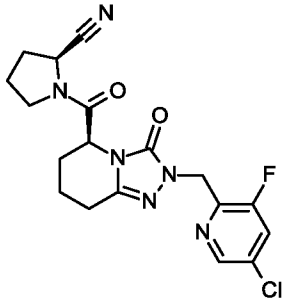
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,95), -0,008 (16,00), 0,008 (15,18), 0,146 (1,88), 1,665 (0,69), 1,759 (0,88), 2,045 (2,07), 2,060 (2,89), 2,077 (2,95), 2,093 (1,63), 2,136 (1,19), 2,149 (1,57), 2,161 (1,19), 2,181 (0,75), 2,201 (1,57), 2,221 (1,44), 2,233 (0,94), 2,252 (0,88), 2,327 (2,38), 2,366 (2,51), 2,577 (1,38), 2,606 (1,88), 2,617 (1,13), 2,669 (2,51), 2,710 (2,45), 3,672 (2,51), 3,689 (5,02), 3,706 (2,32), 4,780 (1,63), 4,791 (1,95), 4,801 (3,39), 4,811 (3,26), 4,826 (1,44), 4,964 (1,19), 5,004 (6,40), 5,018 (6,53), 5,058 (1,25), 8,251 (2,51), 8,256 (2,70), 8,566 (2,89), 8,572 (2,82).

Приклад 514

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-

триазоло[4,3-a]піридин-5-іл}карбоніл)піролідин-2-карбонітрил



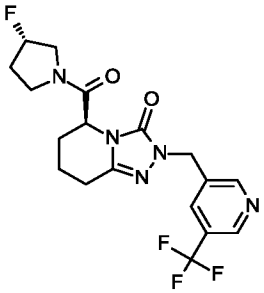
(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (100 мг, 306 мкмоль) закладали у ТГФ (4,6 мл), а потім додавали HBTU (139 мг, 367 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 920 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали (2S)-піролідин-2-карбонітрил (38,3 мг, 398 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 35,0 мг (28 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,19 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,01), 0,008 (2,62), 1,247 (1,39), 1,264 (2,35), 1,281 (1,26), 1,655 (2,13), 1,746 (2,54), 1,757 (2,62), 1,772 (1,94), 1,982 (1,68), 2,001 (2,40), 2,017 (3,51), 2,025 (4,06), 2,046 (5,71), 2,059 (9,52), 2,078 (9,69), 2,094 (5,49), 2,104 (3,31), 2,115 (3,01), 2,129 (2,61), 2,137 (3,62), 2,149 (4,47), 2,160 (3,59), 2,176 (1,91), 2,182 (2,56), 2,202 (4,62), 2,214 (1,69), 2,221 (4,22), 2,234 (2,64), 2,241 (1,72), 2,253 (2,06), 2,274 (0,86), 2,287 (0,55), 2,328 (1,08), 2,567 (3,13), 2,584 (3,05), 2,597 (5,37), 2,610 (2,96), 2,627 (1,37), 2,639 (2,19), 2,651 (0,94), 2,665 (0,85), 2,670 (1,04), 3,502 (0,56), 3,521 (0,44), 3,670 (7,94), 3,687 (16,00), 3,703 (7,75), 4,739 (0,60), 4,783 (6,98), 4,786 (5,83), 4,793 (8,96), 4,802 (12,61), 4,812 (9,58), 4,910 (3,03), 4,915 (3,01), 4,949 (10,52), 4,953 (10,25), 4,975 (10,53), 4,979 (10,66), 5,014 (3,03), 5,019 (2,99), 5,040 (0,48), 6,973 (0,87), 7,101 (0,90), 7,229 (0,82), 8,090 (7,00), 8,095 (7,61), 8,114 (7,09), 8,118 (7,72), 8,480 (9,30), 8,483 (9,78).

Приклад 515

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (46,5 мг, 136 мкмоль) закладали у ТГФ (11 мкл), а потім додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (20,5 мг, 163 мкмоль) і гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (95 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали HBTU (67,0 мг, 177 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 11). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 29,5 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

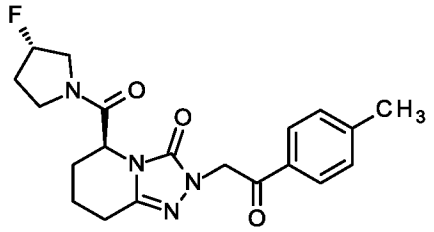
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460

(0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Приклад 516

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



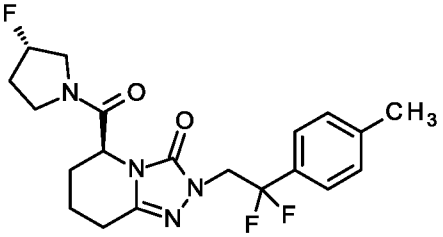
(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (121 мг, 383 мкмоль) закладали у ТГФ (7,0 мл), а потім додавали HBTU (189 мг, 498 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (1:1) (57,7 мг, 459 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 77,3 мг (52 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,27 хв.; МС (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,36), -0,008 (16,00), 0,008 (8,62), 0,146 (1,10), 1,760 (1,10), 2,110 (0,79), 2,327 (2,33), 2,366 (3,25), 2,397 (11,03), 2,523 (12,00), 2,577 (0,97), 2,597 (1,23), 2,622 (1,14), 2,669 (1,89), 2,709 (1,76), 3,658 (0,75), 3,757 (0,57), 3,870 (0,75), 4,704 (0,48), 4,758 (0,57), 5,186 (4,75), 5,254 (0,40), 5,384 (0,48), 7,358 (2,46), 7,378 (2,55), 7,908 (2,59), 7,927 (2,37).

Приклад 517

(5S)-2-[2,2-дифтор-2-(4-метилфеніл)етил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[2-(4-метилфеніл)-2-оксоетил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (51,5 мг, 133 мкмоль) розчиняли у 1,2-дихлоретані (2,0 мл), додавали трифторид діетиламіносірки (1,0 мл, чистота 90 %, 6,8 ммоль) і 1 краплю етанолу. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі 70 °С. Реакційну суміш краплями вводили у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Додавали дихлорметан і відокремлювали органічну фазу. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 16,8 мг (31 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

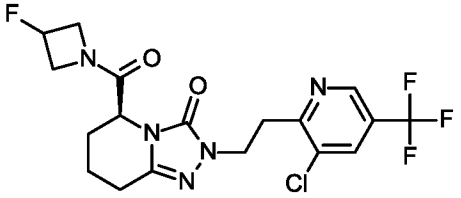
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,007 (6,14), 1,148 (1,48), 1,729 (2,36), 2,084 (1,37), 2,347 (16,00), 2,365 (1,48), 2,568 (2,08), 2,608 (1,70), 2,669 (1,37), 2,710 (0,99), 3,615 (1,92), 3,640 (1,48), 3,726 (1,32), 3,750 (1,04), 3,839 (1,70), 4,275 (1,26), 4,315 (1,64), 4,658 (0,99), 4,716 (1,26), 5,383 (1,15), 7,288 (3,84), 7,308 (5,81), 7,393 (4,88), 7,413 (3,18).

Сполуки у наведених далі прикладах 518- 546 одержували, як описано у Прикладі 517.

Приклад 518

(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбо-ніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



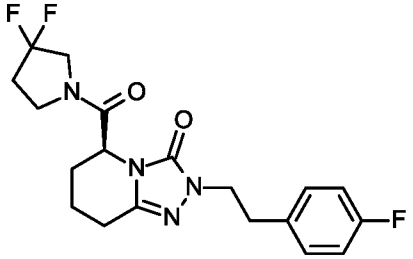
(5S)-2-{2-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (75,0 мг, чистота 72 %, 138 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (99,6 мг, 263 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (1:1) (26,2 мг, 235 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 44,1 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,43 хв.; МС (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (3,72), 0,146 (3,72), 1,707 (9,96), 1,931 (3,82), 1,992 (4,03), 2,072 (3,02), 2,327 (5,53), 2,366 (4,03), 2,584 (7,95), 2,625 (2,72), 2,669 (5,53), 2,709 (3,52), 3,283 (11,07), 3,910 (2,92), 4,024 (5,94), 4,041 (13,08), 4,059 (9,96), 4,235 (3,62), 4,324 (2,72), 4,441 (6,14), 4,454 (9,86), 4,468 (6,44), 4,658 (1,81), 5,385 (1,81), 5,517 (1,81), 8,413 (16,00), 8,876 (14,79).

Приклад 519

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-5,6,7,8-тетра-гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



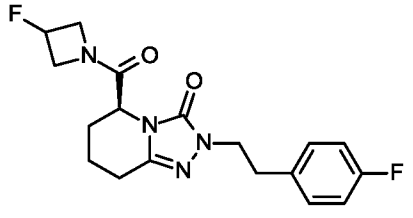
(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонова кислота (73,1 мг, 240 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 311 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (1:1) (41,3 мг, 287 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 53,2 мг (56 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,48 хв.; МС (ESIpos): m/z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,61), 1,683 (1,93), 1,709 (3,74), 1,891 (1,36), 1,971 (3,06), 2,011 (1,82), 2,026 (1,70), 2,037 (1,82), 2,328 (1,93), 2,353 (0,68), 2,367 (2,16), 2,400 (1,59), 2,523 (7,72), 2,567 (4,43), 2,576 (4,99), 2,591 (3,40), 2,604 (2,50), 2,616 (4,31), 2,660 (2,16), 2,670 (2,84), 2,710 (1,70), 2,895 (5,90), 2,914 (12,26), 2,932 (6,47), 3,518 (3,29), 3,538 (5,22), 3,557 (2,50), 3,623 (0,68), 3,658 (1,93), 3,691 (2,16), 3,721 (1,48), 3,751 (4,20), 3,767 (5,56), 3,785 (13,39), 3,803 (10,55), 3,822 (3,86), 3,838 (2,04), 3,857 (1,13), 3,882 (2,27), 3,909 (1,70), 3,928 (0,79), 3,949 (0,68), 3,979 (1,48), 4,008 (1,02), 4,020 (1,36), 4,050 (0,79), 4,115 (0,79), 4,147 (1,36), 4,174 (1,36), 4,204 (0,57), 4,668 (1,82), 4,683 (2,61), 4,693 (1,82), 4,744 (1,93), 4,759 (2,61), 4,769 (1,82), 7,062 (7,15), 7,085 (16,00), 7,107 (10,33), 7,203 (8,74), 7,217 (9,87), 7,225 (8,17), 7,239 (6,70).

Приклад 520

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[2-(4-фторфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піри-дин-5-карбонова кислота (73,1 мг, 240 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU

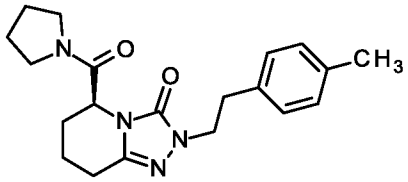
(118 мг, 311 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (1:1) (32,1 мг, 287 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 37,7 мг (43 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,06), -0,008 (15,54), 0,008 (16,00), 0,146 (2,06), 1,715 (3,20), 1,943 (1,26), 1,972 (1,14), 1,991 (1,37), 2,006 (1,26), 2,328 (2,40), 2,366 (1,94), 2,523 (7,43), 2,567 (2,74), 2,588 (1,83), 2,606 (2,97), 2,619 (1,71), 2,648 (1,03), 2,670 (2,74), 2,710 (1,94), 2,898 (2,74), 2,917 (5,60), 2,935 (3,09), 3,782 (2,17), 3,799 (4,00), 3,969 (0,80), 4,220 (1,14), 4,238 (1,14), 4,277 (0,80), 4,411 (0,57), 4,448 (2,40), 4,462 (3,43), 4,475 (2,17), 4,663 (0,46), 5,332 (0,57), 5,520 (0,57), 7,064 (2,29), 7,085 (5,03), 7,106 (3,09), 7,223 (4,00).

Приклад 521

(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



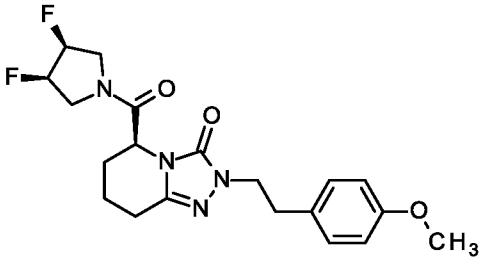
(5S)-2-[2-(4-метилфеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піри-дин-5-карбонова кислота (200 мг, 664 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (460 мкл, 2,7 ммоль), HBTU (327 мг, 863 мкмоль), піролідин (66 мкл, 800 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 163 мг (69 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,86), 0,008 (1,55), 1,703 (0,76), 1,714 (1,01), 1,733 (0,71), 1,746 (0,55), 1,764 (1,00), 1,781 (1,71), 1,798 (1,34), 1,815 (0,41), 1,883 (0,41), 1,900 (1,27), 1,916 (1,67), 1,933 (1,07), 1,951 (0,54), 1,962 (0,61), 1,973 (0,54), 1,982 (0,43), 1,997 (0,44), 2,018 (0,40), 2,257 (9,36), 2,560 (0,68), 2,580 (0,44), 2,602 (0,42), 2,613 (0,87), 2,626 (0,44), 2,848 (1,00), 2,868 (1,97), 2,887 (1,03), 3,233 (0,51), 3,246 (0,52), 3,263 (0,91), 3,280 (0,45), 3,328 (1,08), 3,346 (0,51), 3,357 (0,53), 3,440 (0,58), 3,447 (0,42), 3,465 (0,74), 3,589 (0,70), 3,606 (0,41), 3,613 (0,54), 3,729 (0,62), 3,748 (0,95), 3,758 (0,65), 3,766 (0,59), 3,777 (0,97), 3,797 (0,54), 4,659 (0,65), 4,669 (0,75), 4,675 (0,88), 4,684 (0,64), 7,085 (16,00).

Приклад 522

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (92,0 мг, 290 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 870 мкмоль), HBTU (143 мг, 377 мкмоль), гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (49,9 мг, 348 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 71,1 мг (60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

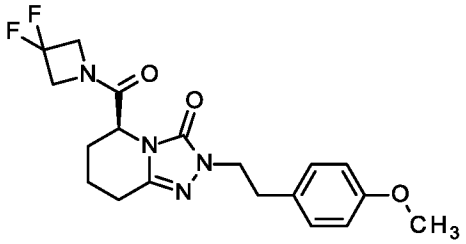
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,680 (0,47), 1,704 (0,90), 1,715 (1,09), 1,727 (1,01), 1,939 (0,47), 1,976 (0,55), 1,986 (0,65), 1,998 (0,48), 2,012 (0,44), 2,021 (0,42), 2,028 (0,46), 2,036 (0,44), 2,045 (0,41), 2,073 (1,37), 2,563 (0,77), 2,575 (0,79), 2,586 (0,63), 2,620 (1,09), 2,631 (0,63), 2,663 (0,51), 2,830 (1,48), 2,848 (2,93), 2,867 (1,56), 3,477 (0,48), 3,499 (0,42), 3,509 (0,44), 3,532 (0,49), 3,673 (0,68), 3,689 (0,68), 3,715 (16,00), 3,742 (2,34), 3,750 (1,16), 3,761 (1,70), 3,769 (1,37), 3,782 (0,78), 3,804 (0,47), 4,152 (0,43), 4,710 (0,96), 4,723 (1,33), 4,734 (0,92), 6,828 (2,79), 6,846 (2,98), 6,850 (2,86), 7,095 (2,14), 7,104 (2,47), 7,116 (1,95), 7,125 (2,09).

Приклад 523

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-5,6,7,8-тетра-

гідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



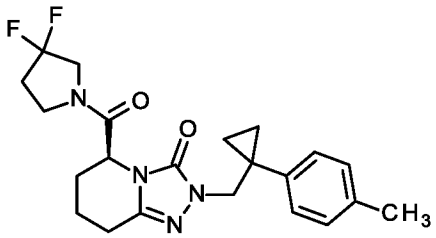
(5S)-2-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пі-ридин-5-карбонова кислота (92,0 мг, 290 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (150 мкл, 870 мкмоль), HBTU (143 мг, 377 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (45,1 мг, 348 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 64,5 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (0,90), 0,008 (0,75), 1,711 (0,65), 1,726 (1,00), 1,738 (0,92), 1,749 (0,63), 1,960 (0,54), 1,971 (0,50), 2,016 (0,41), 2,028 (0,40), 2,037 (0,48), 2,569 (0,65), 2,589 (0,83), 2,605 (0,98), 2,618 (1,19), 2,632 (0,57), 2,835 (1,24), 2,854 (2,48), 2,872 (1,35), 3,713 (16,00), 3,743 (0,87), 3,750 (0,92), 3,760 (1,69), 3,770 (1,68), 3,779 (0,83), 3,789 (0,76), 4,342 (0,64), 4,357 (0,64), 4,501 (0,86), 4,515 (1,44), 4,528 (0,85), 4,700 (0,45), 4,807 (0,43), 6,825 (3,10), 6,847 (3,66), 6,854 (0,44), 7,102 (3,30), 7,123 (2,85).

Приклад 524

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



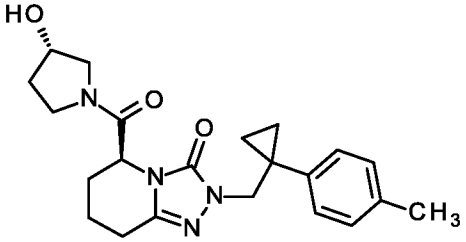
(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]три-азоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (45,0 мг, 137 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67,8 мг, 179 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (23,7 мг, 165 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 27,3 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,72 хв.; МС (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,67), 0,008 (2,32), 0,677 (0,52), 0,687 (0,71), 0,702 (1,17), 0,713 (1,14), 0,720 (0,89), 0,786 (1,23), 0,796 (1,02), 0,811 (0,74), 0,821 (0,61), 0,921 (0,53), 0,931 (0,55), 0,945 (1,24), 0,955 (1,62), 0,966 (2,20), 0,974 (1,56), 0,988 (1,08), 0,998 (0,49), 1,662 (0,70), 1,688 (1,08), 1,958 (0,93), 1,972 (0,93), 1,985 (0,91), 2,012 (0,58), 2,022 (0,44), 2,073 (1,06), 2,235 (16,00), 2,327 (0,53), 2,366 (0,85), 2,393 (0,59), 2,416 (0,56), 2,435 (0,42), 2,467 (0,58), 2,523 (2,70), 2,566 (1,36), 2,580 (1,61), 2,622 (0,61), 2,669 (0,58), 2,710 (0,45), 3,509 (0,99), 3,528 (1,58), 3,549 (0,71), 3,644 (1,67), 3,649 (1,91), 3,680 (2,35), 3,685 (2,14), 3,712 (0,55), 3,744 (1,27), 3,772 (1,06), 3,869 (0,74), 3,895 (0,58), 3,915 (1,88), 3,922 (1,67), 3,951 (1,38), 3,958 (1,74), 4,000 (0,47), 4,133 (0,47), 4,159 (0,42), 4,657 (0,64), 4,671 (0,88), 4,681 (0,62), 4,731 (0,67), 4,747 (0,85), 4,756 (0,62), 7,025 (3,25), 7,045 (5,44), 7,105 (6,96), 7,125 (4,16).

Приклад 525

(5S)-5-{[(3S)-3-гідроксипіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



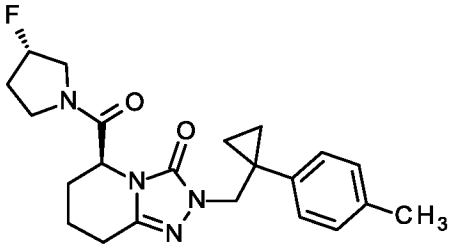
(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (45,0 мг, 137 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67,8 мг, 179 мкмоль), гідрохлорид (3S)-піролідин-3-олу (1:1) (20,4 мг, 165 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 24,4 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,87), 0,008 (2,23), 0,683 (0,77), 0,706 (1,23), 0,786 (1,29), 0,809 (0,80), 0,820 (0,58), 0,921 (0,45), 0,933 (0,56), 0,944 (1,00), 0,956 (1,70), 0,966 (2,06), 0,992 (0,79), 1,387 (0,55), 1,692 (1,47), 1,703 (1,54), 1,752 (0,58), 1,762 (0,51), 1,831 (0,77), 1,842 (0,86), 1,853 (0,73), 1,863 (0,91), 1,874 (0,74), 1,930 (0,79), 1,964 (1,45), 1,975 (1,42), 1,987 (1,40), 1,997 (0,95), 2,013 (0,66), 2,072 (1,15), 2,236 (16,00), 2,327 (0,57), 2,366 (0,53), 2,447 (0,64), 2,464 (0,80), 2,523 (1,85), 2,565 (0,86), 2,577 (1,36), 2,619 (0,60), 2,669 (0,51), 2,709 (0,44), 3,243 (0,42), 3,276 (2,35), 3,287 (2,17), 3,297 (1,50), 3,404 (1,13), 3,413 (0,96), 3,427 (0,92), 3,434 (1,00), 3,456 (0,55), 3,464 (0,45), 3,528 (0,58), 3,549 (0,45), 3,606 (0,87), 3,617 (1,32), 3,634 (3,12), 3,644 (1,09), 3,671 (2,81), 3,918 (1,76), 3,928 (1,40), 3,954 (1,38), 3,964 (1,11), 4,251 (0,78), 4,349 (0,85), 4,591 (0,77), 4,599 (0,88), 4,606 (0,95), 4,614 (0,77), 4,633 (0,63), 4,647 (0,81), 4,656 (0,57), 7,026 (3,04), 7,046 (4,91), 7,106 (4,38), 7,112 (4,57), 7,126 (2,87), 7,132 (2,62).

Приклад 526

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



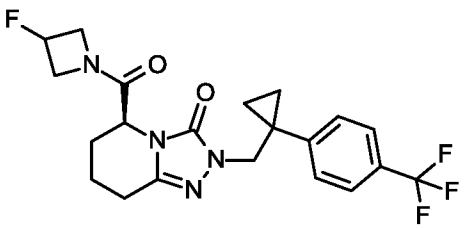
(5S)-2-{[1-(4-метилфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (45,0 мг, 137 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (72 мкл, 410 мкмоль), HBTU (67,8 мг, 179 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (20,7 мг, 165 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 21,6 мг (39 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,60), -0,008 (5,27), 0,008 (4,23), 0,146 (0,55), 0,674 (0,50), 0,684 (0,73), 0,700 (1,15), 0,707 (1,10), 0,789 (1,04), 0,947 (0,89), 0,966 (1,93), 0,989 (0,86), 1,387 (3,45), 1,708 (1,54), 1,870 (0,42), 1,984 (0,86), 1,994 (0,94), 2,031 (0,73), 2,049 (0,65), 2,077 (0,65), 2,126 (0,50), 2,235 (16,00), 2,327 (0,97), 2,366 (1,07), 2,523 (4,28), 2,580 (1,28), 2,625 (0,65), 2,669 (1,20), 2,709 (1,10), 3,379 (0,47), 3,476 (0,44), 3,603 (0,99), 3,633 (2,01), 3,641 (1,80), 3,670 (2,17), 3,678 (1,54), 3,709 (0,99), 3,733 (0,70), 3,755 (0,57), 3,821 (1,15), 3,911 (1,33), 3,929 (1,54), 3,947 (1,04), 3,965 (1,23), 4,592 (0,57), 4,601 (0,68), 4,608 (0,65), 4,617 (0,57), 4,650 (0,76), 4,665 (0,94), 4,674 (0,70), 4,910 (0,55), 5,247 (0,57), 5,377 (0,63), 5,499 (0,44), 7,026 (2,90), 7,046 (4,72), 7,102 (3,47), 7,108 (4,33), 7,123 (2,35), 7,128 (2,45).

Приклад 527

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}-метил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



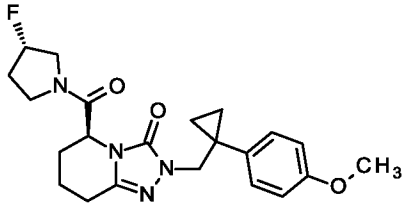
(5S)-3-оксо-2-({1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (57,4 мг, 151 мкмоль), N,N-діізопропіл-етиламін (79 мкл, 450 мкмоль), HBTU (74,2 мг, 196 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (20,1 мг, 181 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 37,9 мг (57 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,92 хв.; МС (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,76), -0,008 (16,00), 0,008 (14,16), 0,146 (1,84), 0,852 (2,09), 0,877 (6,79), 0,925 (5,03), 0,949 (2,09), 1,078 (1,17), 1,111 (14,24), 1,691 (4,86), 1,932 (2,60), 1,967 (2,09), 2,072 (2,85), 2,327 (2,43), 2,366 (2,76), 2,523 (11,64), 2,569 (4,69), 2,611 (1,76), 2,669 (2,76), 2,710 (2,85), 3,799 (4,94), 3,835 (8,54), 3,877 (1,34), 3,908 (4,77), 3,923 (3,77), 3,946 (2,76), 3,961 (2,93), 4,189 (1,93), 4,219 (1,93), 4,254 (1,34), 4,274 (1,17), 4,321 (1,01), 4,357 (0,75), 4,385 (0,92), 4,449 (5,11), 4,613 (0,84), 5,316 (0,84), 5,370 (0,92), 5,462 (0,84), 5,505 (0,84), 7,434 (8,80), 7,454 (11,81), 7,572 (10,05), 7,592 (7,71).

Приклад 528

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



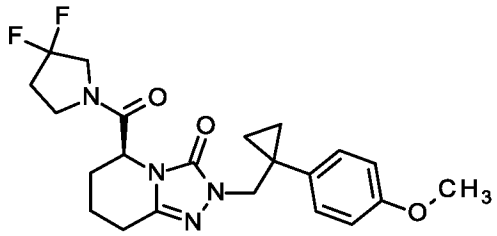
(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (93,2 мг, чистота 50 %, 136 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 810 мкмоль), HBTU (134 мг, 353 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (1:1) (20,4 мг, 163 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 42,9 мг (76 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,79 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,55), 0,008 (1,21), 0,659 (0,47), 0,676 (0,69), 0,686 (0,80), 0,756 (0,77), 0,780 (0,43), 0,922 (0,63), 0,940 (1,59), 1,712 (1,04), 1,987 (0,54), 1,997 (0,67), 2,009 (0,56), 2,021 (0,47), 2,035 (0,49), 2,050 (0,46), 2,073 (7,98), 2,523 (1,28), 2,591 (0,77), 3,282 (0,42), 3,613 (1,24), 3,621 (1,22), 3,636 (0,59), 3,649 (1,32), 3,657 (1,14), 3,702 (16,00), 3,736 (0,53), 3,821 (0,80), 3,862 (0,89), 3,881 (1,07), 3,898 (0,68), 3,918 (0,80), 4,598 (0,45), 4,605 (0,46), 4,647 (0,48), 4,662 (0,62), 4,670 (0,45), 6,777 (2,71), 6,798 (2,98), 7,123 (1,91), 7,130 (2,47), 7,145 (1,88), 7,152 (2,06).

Приклад 529

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



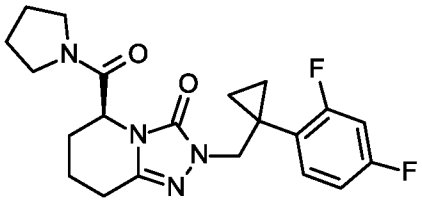
(5S)-2-{[1-(4-метоксифеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (93,2 мг, чистота 50 %, 136 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (140 мкл, 810 мкмоль), HBTU (134 мг, 353 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (1:1) (23,4 мг, 163 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 41,1 мг (70 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,86 хв.; МС (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,44), -0,008 (4,06), 0,008 (3,72), 0,147 (0,48), 0,664 (0,44), 0,685 (0,72), 0,754 (0,78), 0,777 (0,48), 0,919 (0,72), 0,939 (1,64), 0,958 (0,65), 1,693 (0,68), 1,975 (0,61), 2,327 (0,78), 2,366 (1,19), 2,392 (0,41), 2,523 (3,21), 2,584 (1,13), 2,628 (0,44), 2,670 (0,92), 2,710 (0,92), 3,508 (0,65), 3,527 (1,06), 3,547 (0,58), 3,627 (0,89), 3,663 (1,16), 3,682 (0,55), 3,701 (16,00), 3,743 (0,72), 3,771 (0,78), 3,870 (1,36), 3,910 (0,96), 4,668 (0,55), 4,743 (0,55), 4,752 (0,41), 6,776 (3,14), 6,798 (3,58), 7,127 (3,79), 7,149 (3,38).

Приклад 530

(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



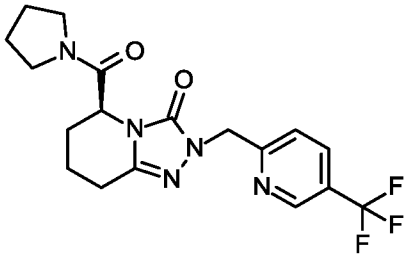
(5S)-2-{[1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (78,0 мг, 223 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 670 мкмоль), HBTU (110 мг, 290 мкмоль), піролідин (22 мкл, 270 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 9,80 мг (11 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,53 хв.; МС (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,71), 0,146 (0,71), 0,705 (1,90), 0,730 (7,14), 0,761 (8,00), 0,786 (2,29), 0,968 (1,24), 1,001 (16,00), 1,036 (0,90), 1,237 (0,71), 1,676 (5,05), 1,684 (5,29), 1,695 (4,43), 1,707 (2,24), 1,732 (1,52), 1,749 (5,90), 1,766 (10,43), 1,783 (8,14), 1,800 (2,48), 1,865 (2,33), 1,881 (6,90), 1,898 (8,90), 1,915 (6,19), 1,939 (6,10), 1,953 (5,67), 1,975 (2,43), 1,990 (1,90), 2,073 (5,00), 2,327 (1,29), 2,367 (1,00), 2,418 (1,19), 2,435 (1,48), 2,459 (3,52), 2,574 (1,67), 2,586 (2,48), 2,670 (1,43), 2,710 (1,10), 3,196 (1,29), 3,213 (2,71), 3,225 (3,05), 3,242 (5,24), 3,259 (2,57), 3,281 (3,24), 3,345 (2,14), 3,388 (1,76), 3,405 (3,52), 3,412 (2,76), 3,430 (4,52), 3,447 (2,05), 3,533 (2,05), 3,550 (4,19), 3,566 (2,48), 3,574 (3,24), 3,600 (7,00), 3,636 (9,14), 3,813 (8,90), 3,849 (6,48), 4,598 (3,76), 4,612 (5,62), 4,622 (3,81), 6,883 (1,90), 6,889 (2,10), 6,904 (4,05), 6,910 (4,43), 6,925 (2,33), 6,932 (2,43), 7,087 (2,14), 7,094 (2,33), 7,116 (3,86), 7,137 (3,90), 7,144 (2,67), 7,156 (5,05), 7,173 (4,71), 7,195 (2,19).

Приклад 531

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



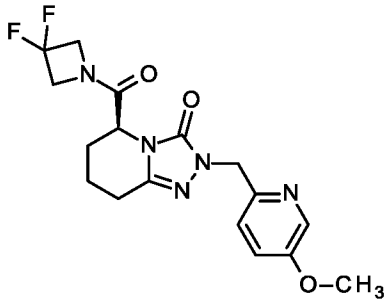
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (60,0 мг, 175 мкмоль), триетиламін (73 мкл, 530 мкмоль), HATU (86,6 мг, 228 мкмоль), піролідин (15,0 мг, 210 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 51,6 мг (74 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (2,08), 0,008 (1,90), 1,154 (3,17), 1,172 (6,53), 1,190 (3,27), 1,689 (0,90), 1,702 (1,25), 1,713 (1,69), 1,725 (2,58), 1,738 (3,07), 1,748 (2,44), 1,756 (2,05), 1,774 (4,73), 1,792 (7,66), 1,809 (5,78), 1,826 (1,71), 1,894 (1,71), 1,909 (6,12), 1,927 (5,83), 1,944 (3,53), 1,961 (1,02), 1,977 (0,83), 1,989 (0,80), 2,002 (1,29), 2,013 (2,31), 2,026 (2,61), 2,038 (1,76), 2,053 (1,85), 2,063 (1,34), 2,070 (1,25), 2,078 (1,22), 2,089 (0,73), 2,104 (0,42), 2,328 (0,69), 2,367 (0,47), 2,523 (3,17), 2,565 (2,44), 2,574 (2,24), 2,589 (1,92), 2,600 (1,83), 2,612 (3,36), 2,624 (1,90), 2,642 (0,85), 2,654 (1,29), 2,666 (1,14), 2,710 (0,56), 2,866 (1,29), 3,008 (1,19), 3,026 (3,44), 3,044 (3,36), 3,062 (1,12), 3,235 (1,08), 3,252 (2,19), 3,265 (2,12), 3,282 (3,95), 3,328 (3,27), 3,347 (4,14), 3,359 (1,61), 3,364 (2,17), 3,376 (2,29), 3,394 (1,03), 3,449 (1,15), 3,467 (2,46), 3,475 (1,83), 3,485 (1,49), 3,492 (3,15), 3,509 (1,42), 3,598 (1,47), 3,615 (2,86), 3,623 (1,51), 3,632 (1,69), 3,640 (2,25), 3,656 (1,05), 4,760 (2,66), 4,769 (2,95), 4,775 (3,56), 4,784 (2,64), 5,026 (16,00), 7,194 (0,95), 7,383 (4,80), 7,404 (5,03), 8,207 (3,02), 8,212 (3,10), 8,228 (2,95), 8,233 (2,97), 8,929 (4,64).

Приклад 532

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



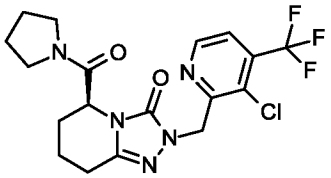
(5S)-2-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (45,0 мг, 148 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (77 мкл, 440 мкмоль), HBTU (72,9 мг, 192 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (23,0 мг, 177 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 20,0 мг (36 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,710 (1,02), 1,725 (1,59), 1,739 (1,12), 1,755 (0,41), 1,977 (0,42), 1,989 (0,76), 2,001 (0,67), 2,043 (0,64), 2,061 (0,68), 2,078 (0,51), 2,524 (0,77), 2,608 (0,64), 3,809 (16,00), 4,331 (0,41), 4,361 (0,69), 4,384 (0,69), 4,414 (0,42), 4,582 (0,92), 4,597 (1,47), 4,610 (0,91), 4,730 (0,43), 4,760 (0,50), 4,838 (6,91), 4,876 (0,46), 7,128 (1,79), 7,149 (2,18), 7,352 (1,38), 7,360 (1,40), 7,374 (1,15), 7,381 (1,19), 8,205 (1,83), 8,212 (1,80).

Приклад 533

(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



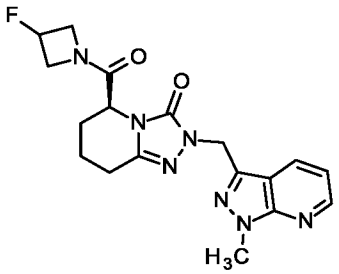
(5S)-2-{[3-хлор-4-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (53,0 мг, 141 мкмоль), триетиламін (59 мкл, 420 мкмоль), HATU (69,5 мг, 183 мкмоль), піролідин (14 мкл, 170 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 40,0 мг (66 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,42), -0,008 (3,83), 0,008 (3,11), 0,146 (0,41), 1,171 (0,73), 1,189 (0,45), 1,271 (0,69), 1,289 (0,69), 1,353 (3,47), 1,371 (3,53), 1,677 (1,03), 1,691 (2,06), 1,701 (5,00), 1,714 (6,44), 1,732 (4,67), 1,744 (2,31), 1,753 (1,98), 1,771 (6,88), 1,788 (11,86), 1,806 (9,09), 1,822 (2,66), 1,891 (2,78), 1,908 (8,33), 1,924 (10,44), 1,941 (6,73), 1,958 (3,14), 1,972 (2,09), 1,983 (3,64), 1,994 (3,30), 2,010 (1,77), 2,025 (2,72), 2,039 (2,05), 2,047 (2,56), 2,061 (2,41), 2,082 (1,11), 2,097 (0,59), 2,327 (0,67), 2,366 (0,64), 2,519 (5,92), 2,560 (3,36), 2,569 (3,11), 2,581 (6,08), 2,594 (3,08), 2,611 (1,28), 2,623 (2,17), 2,636 (0,92), 2,669 (0,75), 2,674 (0,58), 2,710 (0,66), 3,229 (1,62), 3,246 (3,50), 3,259 (3,55), 3,276 (6,45), 3,293 (4,66), 3,339 (6,78), 3,351 (2,56), 3,356 (3,48), 3,368 (3,94), 3,386 (1,69), 3,442 (1,84), 3,459 (3,97), 3,466 (2,95), 3,476 (2,39), 3,484 (5,08), 3,501 (2,19), 3,596 (2,28), 3,613 (5,03), 3,621 (2,52), 3,630 (2,78), 3,638 (3,70), 3,653 (2,63), 3,740 (7,44), 3,902 (4,11), 3,921 (0,52), 4,024 (0,61), 4,042 (0,59), 4,099 (0,61), 4,200 (0,53), 4,216 (0,50), 4,738 (4,37), 4,747 (5,06), 4,754 (5,78), 4,763 (4,33), 5,093 (4,67), 5,133 (16,00), 5,161 (15,97), 5,201 (4,61), 7,843 (9,97), 7,855 (10,39), 8,738 (8,03), 8,750 (7,84).

Приклад 534

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)-метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он



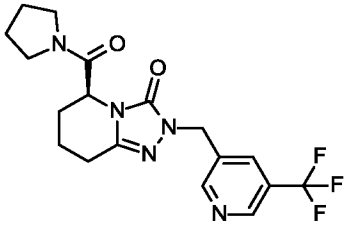
(5S)-2-[(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (38,0 мг, 116 мкмоль), N,N-діізопропіл-етиламін (60 мкл, 350 мкмоль), HBTU (57,1 мг, 150 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (1:1) (15,5 мг, 139 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 24,7 мг (чистота 100 %, 55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,93 хв.; МС (ESIpos): m/z = 386 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (4,40), 0,008 (2,66), 1,677 (1,65), 1,935 (0,83), 2,004 (0,72), 2,327 (0,63), 2,366 (0,74), 2,523 (4,40), 2,562 (1,52), 2,578 (0,60), 2,592 (0,76), 2,665 (0,63), 2,669 (0,72), 2,709 (0,83), 3,931 (0,56), 3,963 (0,60), 4,007 (1,07), 4,025 (16,00), 4,231 (0,51), 4,260 (0,69), 4,287 (0,60), 4,316 (0,51), 4,541 (1,41), 4,553 (2,10), 4,566 (1,39), 5,116 (6,39), 7,190 (1,01), 7,196 (1,14), 7,204 (1,34), 7,216 (1,07), 8,156 (1,72), 8,177 (1,59), 8,543 (2,21), 8,547 (2,23), 8,554 (2,21), 8,558 (2,01).

Приклад 535

(5S)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



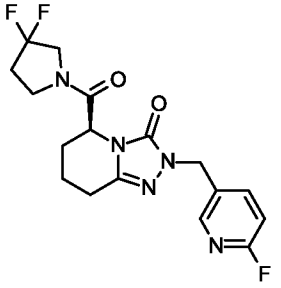
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (35,4 мг, 103 мкмоль), триетиламін (43 мкл, 310 мкмоль), HATU (59,0 мг, 155 мкмоль), піролідин (13 мкл, 160 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 16,7 мг (41 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,71), -0,008 (6,63), 0,008 (5,76), 0,146 (0,68), 1,681 (1,20), 1,722 (2,27), 1,739 (2,24), 1,756 (2,05), 1,773 (3,94), 1,791 (6,63), 1,808 (5,19), 1,824 (1,51), 1,893 (1,49), 1,909 (4,48), 1,926 (5,64), 1,943 (3,35), 1,961 (1,04), 2,013 (2,69), 2,036 (1,46), 2,056 (1,20), 2,327 (1,49), 2,366 (0,85), 2,567 (2,19), 2,581 (1,86), 2,597 (1,65), 2,608 (2,93), 2,620 (1,75), 2,650 (1,23), 2,669 (1,53), 2,710 (0,80), 3,228 (1,18), 3,245 (2,27), 3,257 (2,27), 3,274 (3,54), 3,292 (1,94), 3,340 (5,12), 3,358 (2,17), 3,370 (2,17), 3,388 (1,04), 3,437 (1,01), 3,454 (2,15), 3,461 (1,65), 3,479 (2,81), 3,496 (1,16), 3,593 (1,20), 3,610 (2,57), 3,627 (1,49), 3,635 (2,01), 3,652 (1,01), 4,754 (2,38), 4,763 (2,67), 4,769 (3,12), 4,778 (2,34), 5,012 (16,00), 8,063 (5,22), 8,737 (5,29), 8,912 (4,96).

Приклад 536

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-[(6-фторпіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



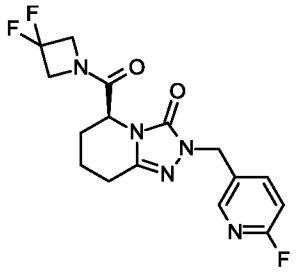
(5S)-2-[(6-фторпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (60,0 мг, 205 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (101 мг, 267 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (35,4 мг, 246 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 43,3 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,05 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (5,78), 0,008 (3,49), 0,146 (0,48), 1,700 (1,48), 1,713 (1,68), 1,725 (1,91), 1,915 (0,89), 1,981 (1,88), 1,992 (1,52), 2,005 (1,58), 2,021 (1,68), 2,049 (1,27), 2,058 (1,32), 2,064 (1,38), 2,073 (3,23), 2,085 (0,96), 2,093 (0,96), 2,100 (0,82), 2,327 (0,71), 2,366 (1,04), 2,381 (1,12), 2,411 (1,37), 2,433 (1,33), 2,519 (5,01), 2,524 (4,66), 2,567 (3,46), 2,576 (3,26), 2,591 (3,81), 2,607 (3,64), 2,619 (1,71), 2,635 (0,71), 2,650 (1,07), 2,665 (0,89), 2,669 (0,87), 2,690 (2,78), 2,710 (0,69), 3,539 (1,68), 3,558 (2,41), 3,571 (1,32), 3,578 (1,27), 3,639 (0,44), 3,673 (1,38), 3,706 (1,63), 3,742 (1,35), 3,774 (2,11), 3,791 (1,29), 3,799 (1,17), 3,809 (2,09), 3,817 (1,76), 3,835 (0,81), 3,844 (0,69), 3,895 (0,77), 3,914 (1,61), 3,933 (0,91), 3,940 (1,10), 3,958 (0,53), 3,973 (0,51), 4,002 (1,02), 4,014 (0,56), 4,029 (0,71), 4,043 (0,89), 4,071 (0,54), 4,149 (0,63), 4,181 (0,89), 4,205 (0,92), 4,760 (1,40), 4,775 (1,75), 4,785 (1,27), 4,835 (1,40), 4,845 (1,61), 4,850 (1,81), 4,860 (1,43), 4,908 (16,00), 4,942 (0,46), 4,949 (0,44), 6,519 (1,88), 7,226 (3,00), 7,237 (3,08), 7,248 (3,35), 7,260 (3,20), 7,698 (1,93), 7,706 (1,99), 7,720 (3,54), 7,728 (3,59), 7,742 (1,73), 7,750 (1,76), 8,512 (5,68), 8,520 (5,44).

Приклад 537

(5S)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-[(6-фторпіридин-3-іл)метил]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



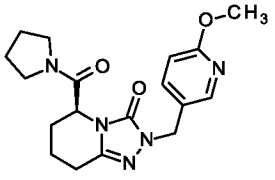
(5S)-2-[(6-фторпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]-піридин-5-карбонова кислота (60,0 мг, 205 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 620 мкмоль), HBTU (101 мг, 267 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (31,9 мг, 246 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 41,5 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,20 хв.; МС (ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,07), 1,716 (2,85), 1,730 (4,22), 1,745 (2,96), 1,759 (1,15), 1,961 (0,99), 1,974 (1,04), 1,985 (1,17), 1,997 (1,96), 2,009 (1,75), 2,021 (0,75), 2,034 (0,84), 2,050 (1,58), 2,070 (1,74), 2,085 (1,40), 2,103 (0,84), 2,560 (1,95), 2,618 (1,73), 2,632 (0,58), 2,647 (0,96), 2,661 (0,43), 4,333 (1,13), 4,363 (1,88), 4,385 (1,88), 4,416 (1,14), 4,597 (2,54), 4,612 (3,97), 4,624 (2,50), 4,705 (0,40), 4,734 (1,19), 4,763 (1,35), 4,794 (0,66), 4,816 (0,68), 4,847 (1,36), 4,877 (1,28), 4,918 (16,00), 7,251 (2,70), 7,262 (2,75), 7,272 (3,02), 7,283 (2,90), 7,699 (1,82), 7,706 (1,90), 7,721 (3,45), 7,728 (3,55), 7,742 (1,69), 7,750 (1,72), 8,507 (4,62), 8,514 (4,60).

Приклад 538

(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (467 мг, 1,53 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (800 мкл, 4,6 ммоль), HBTU (757 мг, 2,00 ммоль), піролідин (150 мкл, 1,8 ммоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 40,0 мг (95 % чистота, 7 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

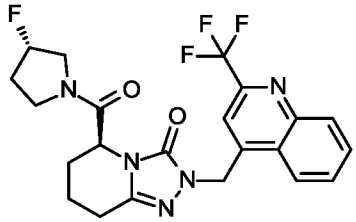
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 358 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,63), -0,008 (5,45), 0,008 (4,76), 0,146 (0,63),

1,706 (0,80), 1,772 (1,20), 1,789 (2,01), 1,806 (1,61), 1,823 (0,52), 1,891 (0,69), 1,908 (1,55), 1,924 (1,89), 1,941 (1,20), 1,960 (0,57), 1,971 (0,80), 2,017 (0,52), 2,327 (1,38), 2,366 (1,20), 2,523 (5,10), 2,570 (0,92), 2,583 (1,15), 2,625 (0,46), 2,665 (1,20), 2,670 (1,55), 2,710 (1,26), 2,847 (0,46), 2,865 (0,92), 3,239 (0,69), 3,251 (0,75), 3,269 (1,38), 3,340 (2,24), 3,358 (1,09), 3,369 (0,86), 3,387 (0,52), 3,449 (0,75), 3,474 (0,97), 3,491 (0,46), 3,589 (0,40), 3,606 (0,86), 3,630 (0,69), 3,826 (16,00), 4,711 (0,75), 4,726 (1,03), 4,736 (0,75), 4,760 (5,79), 6,782 (1,72), 6,803 (1,89), 7,552 (1,15), 7,558 (1,15), 7,573 (1,09), 7,580 (1,15), 8,050 (1,43), 8,056 (1,38).

Приклад 539

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



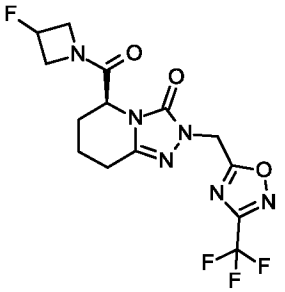
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)хінолін-4-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (38,5 мг, 98,1 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (51 мкл, 290 мкмоль), HBTU (48,4 мг, 128 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (14,8 мг, 118 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 30,9 мг (68 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,54 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,85), -0,008 (16,00), 0,008 (13,66), 0,146 (1,95), 1,732 (2,93), 2,006 (3,22), 2,327 (4,10), 2,366 (2,34), 2,609 (4,59), 2,670 (4,39), 2,709 (2,24), 3,527 (2,54), 3,554 (2,54), 3,608 (2,54), 3,651 (2,34), 3,748 (2,44), 3,777 (11,02), 3,862 (1,76), 3,960 (1,46), 4,328 (6,54), 4,759 (1,46), 4,810 (1,66), 4,890 (1,76), 5,267 (1,95), 5,408 (3,22), 5,459 (6,15), 5,481 (6,54), 5,522 (2,15), 5,800 (2,24), 6,282 (3,22), 7,741 (7,32), 7,748 (5,56), 7,756 (4,68), 7,847 (4,39), 7,865 (3,02), 7,946 (4,10), 7,966 (6,15), 7,983 (3,90), 8,214 (8,39), 8,235 (7,02), 8,371 (4,10), 8,387 (3,90).

Приклад 540

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[3-(трифторметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (85,0 мг, чистота 82 %, 209 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 630 мкмоль), HBTU (103 мг, 272 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (28,0 мг, 251 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 53,0 мг (65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

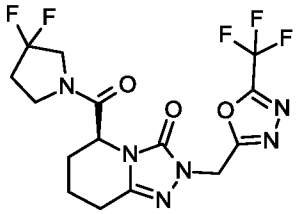
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,24 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,75), -0,008 (6,77), 0,008 (6,05), 0,146 (0,77), 1,706 (3,09), 1,728 (5,31), 1,738 (4,23), 1,954 (2,13), 1,967 (2,27), 1,976 (1,96), 2,041 (1,91), 2,053 (2,07), 2,073 (4,26), 2,328 (0,77), 2,366 (0,88), 2,524 (2,07), 2,558 (1,66), 2,586 (2,85), 2,602 (3,73), 2,620 (4,67), 2,632 (6,49), 2,646 (3,21), 2,661 (1,38), 2,675 (2,40), 2,689 (0,88), 2,710 (1,02), 3,926 (1,22), 3,989 (1,44), 4,013 (1,02), 4,160 (0,72), 4,175 (0,80), 4,191 (0,69), 4,215 (1,46), 4,230 (1,52), 4,245 (1,35), 4,261 (1,55), 4,280 (1,52), 4,299 (1,46), 4,338 (0,88), 4,363 (1,60), 4,393 (1,13), 4,428 (0,83), 4,452 (1,02), 4,510 (0,69), 4,527 (0,88), 4,567 (3,76), 4,580 (6,36), 4,593 (3,65), 4,622 (0,80), 4,639 (0,83), 4,676 (0,80), 4,690 (0,80), 4,717 (0,61), 5,349 (1,05), 5,421 (16,00), 5,476 (0,88), 5,492 (1,13), 5,546 (1,05).

Приклад 541

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-

іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



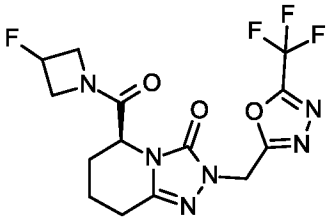
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (100 мг, чистота 80 %, 240 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (1:1) (41,4 мг, 288 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 18,0 мг (18 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,27 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,80), -0,008 (6,76), 0,008 (5,45), 0,146 (0,80), 1,257 (1,67), 1,726 (2,55), 1,919 (3,78), 1,979 (4,73), 2,015 (2,04), 2,059 (1,75), 2,076 (1,67), 2,327 (2,47), 2,366 (3,05), 2,380 (1,45), 2,409 (1,75), 2,430 (1,82), 2,577 (4,22), 2,591 (4,15), 2,601 (3,93), 2,616 (4,29), 2,631 (4,29), 2,670 (3,56), 2,710 (2,91), 3,529 (3,35), 3,548 (5,38), 3,567 (2,55), 3,669 (1,96), 3,703 (2,11), 3,730 (1,38), 3,765 (2,76), 3,794 (2,62), 3,811 (2,33), 3,827 (2,11), 3,888 (0,95), 3,908 (2,25), 3,934 (1,60), 3,954 (0,80), 3,993 (1,38), 4,035 (1,16), 4,064 (0,73), 4,148 (0,87), 4,173 (1,16), 4,205 (1,24), 4,769 (1,82), 4,785 (2,40), 4,795 (1,82), 4,844 (1,89), 4,860 (2,18), 4,869 (1,67), 5,253 (1,82), 5,295 (15,13), 5,305 (16,00), 5,347 (3,56), 6,510 (0,65).

Приклад 542

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



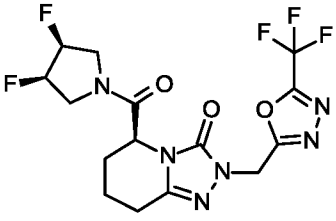
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (100 мг, чистота 80 %, 240 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (32,1 мг, 288 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 21,0 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,06 хв.; МС (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,62), -0,008 (4,52), 0,008 (4,71), 0,146 (0,67), 1,406 (0,72), 1,722 (5,05), 1,962 (2,21), 2,040 (2,07), 2,328 (1,83), 2,366 (1,68), 2,523 (4,85), 2,571 (2,88), 2,588 (3,70), 2,609 (4,56), 2,624 (5,67), 2,636 (3,08), 2,652 (1,25), 2,665 (3,22), 2,710 (1,73), 3,826 (0,82), 3,938 (1,35), 3,987 (1,25), 4,175 (0,77), 4,211 (1,39), 4,228 (1,44), 4,258 (1,44), 4,295 (1,44), 4,334 (0,86), 4,360 (1,35), 4,392 (1,06), 4,430 (0,91), 4,459 (1,01), 4,520 (0,82), 4,555 (3,51), 4,567 (5,67), 4,579 (3,51), 4,642 (0,82), 5,260 (1,01), 5,302 (16,00), 5,311 (7,06), 5,353 (1,44), 5,404 (0,96), 5,493 (1,01), 5,546 (0,96), 6,510 (1,20).

Приклад 543

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-окса-діазол-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонова кислота (100 мг, чистота 80 %, 240 мкмоль), N,N-

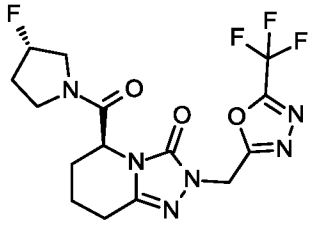
діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (1:1) (41,4 мг, 288 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 30,0 мг (30 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,23 хв.; МС (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,10), -0,008 (9,43), 0,008 (8,71), 0,146 (1,14), 1,413 (1,14), 1,684 (1,95), 1,738 (2,57), 1,750 (2,19), 1,919 (1,05), 1,979 (2,00), 2,001 (1,76), 2,045 (1,48), 2,062 (1,86), 2,071 (1,86), 2,080 (1,52), 2,097 (1,43), 2,327 (1,71), 2,366 (1,57), 2,522 (4,71), 2,571 (2,86), 2,584 (2,81), 2,595 (3,67), 2,604 (2,71), 2,618 (3,81), 2,630 (4,95), 2,643 (2,95), 2,670 (3,29), 2,710 (1,86), 3,455 (0,90), 3,489 (1,62), 3,513 (1,67), 3,535 (1,48), 3,545 (1,67), 3,557 (1,10), 3,567 (1,24), 3,614 (1,19), 3,627 (1,43), 3,647 (1,05), 3,670 (1,52), 3,684 (2,14), 3,703 (1,62), 3,717 (1,71), 3,741 (1,52), 3,752 (1,52), 3,772 (1,29), 3,826 (1,00), 3,870 (1,29), 3,927 (1,19), 3,941 (1,48), 3,957 (0,90), 3,977 (1,29), 3,991 (1,38), 4,007 (0,90), 4,021 (0,81), 4,127 (0,81), 4,142 (1,00), 4,155 (0,86), 4,169 (1,62), 4,183 (1,05), 4,196 (0,95), 4,211 (0,90), 4,806 (4,05), 4,816 (4,81), 4,821 (5,48), 4,831 (4,14), 5,253 (3,14), 5,276 (1,67), 5,294 (16,00), 5,309 (10,86), 5,340 (1,86), 5,351 (3,05), 5,365 (1,24), 5,376 (1,67), 5,388 (1,71), 5,407 (1,43), 5,473 (1,24), 5,481 (1,24).

Приклад 544

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



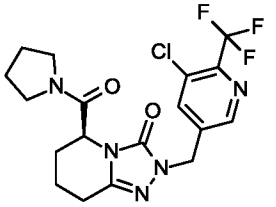
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (100 мг, чистота 80 %, 240 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 720 мкмоль), HBTU (118 мг, 312 мкмоль), гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (36,2 мг, 288 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 18,9 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (4,07), 0,145 (4,07), 1,740 (4,95), 1,910 (1,45), 2,029 (2,04), 2,110 (3,49), 2,268 (1,75), 2,327 (8,44), 2,366 (9,89), 2,584 (4,95), 2,631 (5,53), 2,669 (10,18), 2,709 (11,35), 3,395 (2,62), 3,501 (1,75), 3,651 (3,20), 3,722 (2,91), 3,745 (3,49), 3,770 (2,91), 3,857 (4,07), 4,715 (2,33), 4,774 (3,20), 5,246 (2,91), 5,288 (16,00), 5,297 (9,02), 5,303 (10,47), 5,346 (1,75), 5,388 (2,91), 5,512 (1,75).

Приклад 545

(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-2-{[5-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (35,0 мг, 92,9 мкмоль), N,N-діізопропіл-етиламін (49 мкл, 280 мкмоль), HBTU (45,8 мг, 121 мкмоль), піролідин (9,3 мкл, 110 мкмоль). Перемішування протягом 72 годин при кімнатній температурі. Одержали після очищення 25,0 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

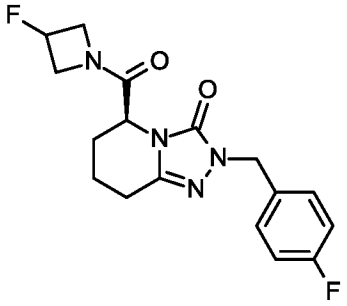
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,49 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,06), 0,008 (2,74), 1,243 (2,70), 1,259 (3,33), 1,647 (1,15), 1,667 (1,47), 1,681 (1,59), 1,691 (1,31), 1,708 (1,15), 1,734 (2,34), 1,744 (2,18), 1,757 (2,50), 1,775 (5,76), 1,792 (9,37), 1,809 (7,07), 1,826 (1,99), 1,894 (1,91), 1,910 (5,56), 1,927 (6,87), 1,943 (4,17), 1,960 (1,23), 1,979 (0,91), 1,992 (0,87), 2,006 (1,67), 2,019 (3,69), 2,028 (4,01), 2,044 (2,18), 2,056 (1,63), 2,063 (1,67), 2,071 (1,59), 2,328 (0,91), 2,366 (0,67), 2,523 (4,09), 2,564 (3,10), 2,575 (2,78), 2,590 (2,30), 2,605 (2,26), 2,616 (3,93), 2,628 (2,34), 2,646 (1,07), 2,660 (1,67), 2,670

(1,79), 2,690 (0,71), 2,710 (0,79), 2,885 (3,65), 3,033 (1,91), 3,235 (1,23), 3,251 (2,54), 3,264 (2,66), 3,281 (4,96), 3,330 (3,73), 3,348 (4,96), 3,360 (1,99), 3,366 (2,62), 3,378 (2,90), 3,396 (1,67), 3,403 (2,02), 3,442 (1,43), 3,459 (3,06), 3,466 (2,26), 3,476 (1,87), 3,484 (3,89), 3,501 (1,75), 3,593 (1,95), 3,610 (3,77), 3,618 (2,14), 3,627 (2,38), 3,635 (3,06), 3,652 (1,43), 4,760 (3,30), 4,769 (3,73), 4,775 (4,53), 4,784 (3,18), 4,992 (0,60), 5,035 (16,00), 5,078 (0,56), 8,067 (6,83), 8,537 (6,95), 8,541 (6,83).

Приклад 546

(5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



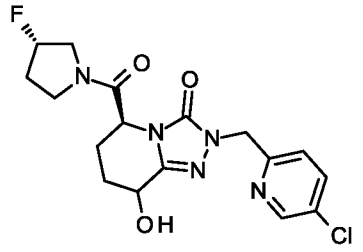
(5S)-2-(4-фторбензил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонова кислота (62,8 мг, 215 мкмоль), N,N-діізопропілетиламін (110 мкл, 650 мкмоль), HBTU (106 мг, 280 мкмоль), гідрохлорид 3-фторазетидину (1:1) (28,8 мг, 259 мкмоль). Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Одержали після очищення 15,9 мг (21 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,65 хв.; МС (ESIpos): m/z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,69), -0,008 (9,17), 0,008 (5,47), 0,146 (0,72), 1,175 (0,67), 1,706 (4,47), 1,908 (2,61), 1,947 (2,08), 1,988 (2,36), 2,010 (1,81), 2,022 (1,89), 2,072 (0,81), 2,327 (0,69), 2,366 (0,61), 2,571 (4,19), 2,585 (5,22), 2,598 (2,61), 2,613 (1,08), 2,627 (1,61), 2,640 (0,72), 2,669 (0,81), 2,709 (0,67), 3,894 (0,78), 3,927 (1,42), 3,954 (1,50), 3,987 (1,39), 4,020 (1,14), 4,152 (0,64), 4,166 (0,75), 4,182 (0,61), 4,222 (1,28), 4,236 (1,28), 4,252 (1,53), 4,264 (1,33), 4,288 (1,42), 4,321 (1,28), 4,346 (0,86), 4,392 (0,89), 4,429 (0,67), 4,455 (0,89), 4,496 (0,86), 4,525 (3,69), 4,538 (5,50), 4,551 (3,61), 4,590 (0,50), 4,633 (0,61), 4,648 (0,72), 4,684 (0,64), 4,697 (0,67), 4,798 (16,00), 5,351 (0,89), 5,404 (0,89), 5,494 (0,89), 5,547 (0,86), 7,140 (4,42), 7,161 (9,78), 7,184 (5,97), 7,263 (5,64), 7,277 (6,94), 7,295 (3,83).

Приклад 547

(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (66,6 мг, 175 мкмоль) і сульфат церію (IV) (350 мг, 1,05 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (230 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (230 мкл, 4,4 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Суспензію фільтрували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 40,4 мг (55 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

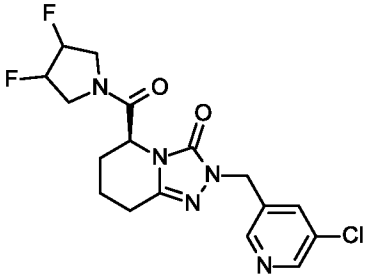
РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (3,50), 1,167 (0,78), 1,215 (0,80), 1,236 (1,14), 1,273 (0,68), 1,283 (0,48), 1,352 (0,59), 1,425 (0,57), 1,526 (0,41), 1,743 (1,70), 1,754 (2,02), 1,767 (2,20), 1,780 (2,30), 1,799 (1,41), 1,812 (1,70), 1,822 (2,02), 1,855 (1,40), 1,873 (0,98), 1,906 (1,16), 1,942 (1,08), 1,988 (0,74), 2,026 (0,56), 2,107 (1,89), 2,124 (1,73), 2,132 (1,74), 2,222 (1,05), 2,234 (1,05), 2,270 (1,43), 2,327 (0,99), 2,366 (1,04), 2,391 (1,34), 2,403 (1,29), 2,432 (0,84), 2,669 (0,72),

3,269 (0,74), 3,343 (0,69), 3,361 (0,68), 3,388 (0,77), 3,398 (0,71), 3,451 (0,53), 3,459 (0,60), 3,486 (0,83), 3,495 (0,78), 3,629 (1,85), 3,641 (2,63), 3,657 (2,17), 3,665 (2,21), 3,685 (1,68), 3,738 (1,68), 3,759 (1,83), 3,779 (1,65), 3,801 (1,05), 3,834 (0,50), 3,866 (2,24), 4,488 (0,63), 4,501 (0,59), 4,526 (3,47), 4,537 (3,85), 4,554 (0,99), 4,673 (0,62), 4,742 (1,35), 4,754 (1,28), 4,798 (1,71), 4,809 (1,65), 4,896 (0,56), 4,906 (0,72), 4,937 (2,42), 4,956 (16,00), 4,998 (0,56), 5,258 (1,44), 5,388 (2,08), 5,517 (1,20), 5,754 (6,83), 5,778 (4,87), 5,789 (5,77), 5,802 (1,23), 7,201 (3,74), 7,223 (3,98), 7,236 (1,17), 7,256 (1,19), 7,926 (4,56), 7,932 (4,63), 7,947 (4,21), 7,953 (4,26), 8,582 (4,62), 8,588 (4,12).

Приклад 548

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



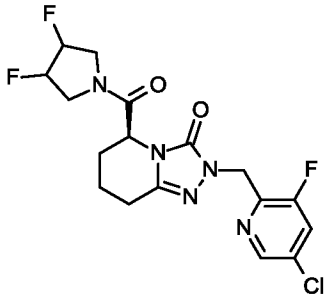
(5S)-2-[(5-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (162 мг, 525 мкмоль) закладали у ТГФ (11 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (259 мг, 683 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (460 мкл, 2,6 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид транс-3,4-дифторпіролідину (90,5 мг, 630 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (259 мг, 683 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (460 мкл, 2,6 ммоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 12). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 2,90 мг (1,4 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,09 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,68), -0,008 (14,62), 0,008 (11,46), 0,146 (1,68), 1,146 (0,59), 1,735 (2,72), 1,936 (1,14), 2,000 (1,28), 2,073 (1,23), 2,327 (3,01), 2,366 (1,63), 2,564 (3,01), 2,579 (2,72), 2,590 (2,67), 2,604 (3,80), 2,617 (4,15), 2,629 (2,47), 2,670 (3,60), 2,710 (1,73), 3,570 (0,84), 3,637 (3,36), 3,674 (1,09), 3,712 (1,63), 3,733 (1,19), 3,757 (1,43), 3,822 (1,63), 3,860 (1,09), 3,940 (3,60), 4,014 (1,58), 4,138 (1,19), 4,171 (0,94), 4,203 (1,19), 4,236 (0,94), 4,771 (2,12), 4,780 (1,58), 4,916 (16,00), 5,309 (1,78), 5,444 (2,22), 5,537 (0,84), 7,760 (7,85), 8,425 (7,90), 8,564 (7,26), 8,570 (7,26).

Приклад 549

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (212 мг, 650 мкмоль) закладали у ТГФ (14 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (320 мг, 845 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (570 мкл, 3,2 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид транс-3,4-дифторпіролідину (112 мг, 780 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Повторно додавали HBTU (320 мг, 845 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (570 мкл, 3,2 ммоль) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували

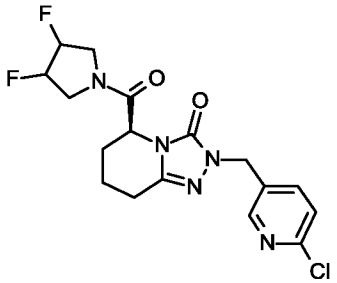
етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 12). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 26,5 мг (10 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,18 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,07), -0,008 (16,00), 0,008 (12,99), 0,146 (1,88), 1,147 (0,75), 1,719 (6,31), 1,731 (4,52), 1,879 (1,41), 1,902 (1,98), 1,914 (1,79), 1,968 (1,79), 2,035 (1,51), 2,055 (1,88), 2,074 (2,35), 2,093 (2,45), 2,110 (1,88), 2,128 (1,13), 2,327 (4,14), 2,366 (2,07), 2,558 (9,13), 2,571 (9,13), 2,584 (4,80), 2,600 (2,07), 2,613 (3,01), 2,669 (4,99), 2,709 (2,45), 3,527 (1,32), 3,563 (1,60), 3,627 (6,12), 3,665 (1,88), 3,711 (4,24), 3,745 (2,45), 3,782 (1,69), 3,813 (3,01), 3,850 (2,35), 3,936 (5,84), 4,015 (3,67), 4,127 (1,88), 4,160 (1,60), 4,190 (1,98), 4,223 (1,69), 4,726 (2,73), 4,737 (3,48), 4,742 (3,67), 4,752 (2,92), 4,855 (2,73), 4,870 (3,58), 4,880 (2,64), 4,902 (4,42), 4,941 (10,82), 4,990 (10,82), 5,029 (4,24), 5,308 (2,73), 5,427 (3,86), 5,441 (3,58), 5,533 (1,51), 5,565 (1,41), 8,089 (6,59), 8,094 (7,25), 8,114 (7,06), 8,118 (7,44), 8,478 (8,19), 8,482 (8,38).

Приклад 550

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



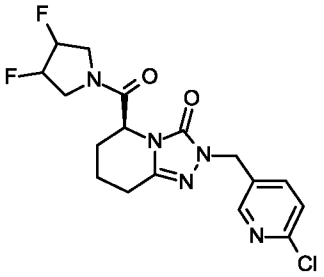
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-піридин-5-карбонову кислоту (200 мг, 649 мкмоль) закладали у ТГФ (14 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (320 мг, 843 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (570 мкл, 3,2 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид транс-3,4-дифторпіролідину (112 мг, 779 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували, змішували фільтрат із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Водну фазу підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 71,5 мг (28 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,10 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,57), -0,008 (4,53), 0,008 (5,49), 0,146 (0,57), 1,648 (0,77), 1,672 (0,75), 1,720 (2,21), 1,730 (2,59), 1,742 (2,35), 1,887 (0,75), 1,912 (0,77), 1,928 (0,99), 1,959 (0,50), 1,995 (1,10), 2,020 (0,70), 2,030 (0,70), 2,037 (0,68), 2,045 (0,79), 2,057 (0,75), 2,065 (0,88), 2,073 (1,22), 2,082 (0,95), 2,099 (1,10), 2,108 (1,02), 2,116 (0,83), 2,124 (0,84), 2,134 (0,72), 2,327 (0,79), 2,366 (0,75), 2,524 (3,00), 2,566 (2,71), 2,576 (2,64), 2,591 (3,79), 2,604 (4,17), 2,616 (2,26), 2,633 (0,83), 2,646 (1,29), 2,660 (0,77), 2,665 (0,74), 2,669 (0,88), 2,710 (0,74), 3,528 (0,65), 3,565 (0,90), 3,633 (3,32), 3,667 (1,08), 3,709 (1,83), 3,730 (1,33), 3,753 (1,42), 3,766 (0,63), 3,789 (1,08), 3,820 (1,85), 3,845 (0,77), 3,857 (1,15), 3,914 (0,65), 3,936 (3,36), 4,013 (1,96), 4,023 (1,35), 4,132 (1,02), 4,166 (0,88), 4,196 (1,06), 4,230 (0,83), 4,739 (1,67), 4,749 (2,03), 4,755 (2,15), 4,765 (1,63), 4,883 (16,00), 4,907 (1,53), 5,257 (0,41), 5,310 (1,56), 5,399 (0,84), 5,425 (1,87), 5,442 (1,99), 5,533 (0,75), 5,567 (0,74), 7,506 (6,29), 7,527 (7,96), 7,690 (4,02), 7,696 (4,04), 7,710 (3,34), 7,716 (3,29), 8,299 (5,30), 8,304 (5,14).

Приклад 551

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 1)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 71,5 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 2 мл дихлорметану; об'єм впорскування: 0,3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 35:65; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 19,2 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 20,3 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 1:

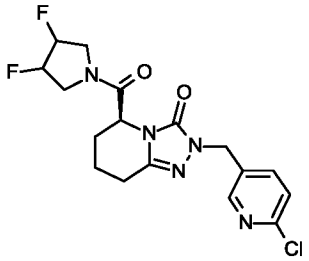
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,66 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,59 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,77), -0,008 (5,90), 0,008 (6,28), 0,146 (0,70), 1,237 (0,41), 1,647 (0,98), 1,732 (1,32), 1,741 (1,34), 1,755 (1,01), 1,958 (0,70), 1,995 (1,68), 2,020 (1,08), 2,029 (1,03), 2,045 (1,15), 2,057 (1,10), 2,065 (1,20), 2,073 (1,08), 2,327 (1,39), 2,366 (0,91), 2,523 (4,61), 2,565 (2,30), 2,576 (2,25), 2,591 (2,95), 2,604 (3,05), 2,616 (1,80), 2,634 (0,72), 2,646 (1,01), 2,669 (1,61), 2,710 (1,03), 3,092 (1,49), 3,633 (4,37), 3,672 (0,67), 3,708 (2,37), 3,729 (1,63), 3,765 (0,41), 3,784 (1,13), 3,811 (0,86), 3,844 (1,10), 3,914 (0,84), 3,947 (1,10), 4,132 (1,54), 4,166 (1,34), 4,196 (1,63), 4,229 (1,25), 4,888 (16,00), 4,907 (2,42), 5,310 (1,15), 5,426 (1,82), 5,532 (1,13), 7,507 (4,56), 7,527 (5,83), 7,688 (3,24), 7,695 (3,33), 7,709 (2,69), 7,715 (2,81), 8,299 (3,72), 8,304 (3,79).

Приклад 552

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 71,5 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 2 мл дихлорметану; об'єм впорскування: 0,3 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IF 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 35:65; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 25 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 19,2 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 20,3 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

Ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,85 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

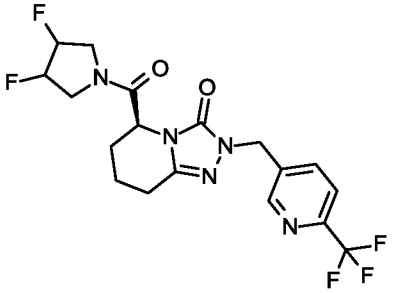
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,56), -0,008 (4,82), 0,008 (5,43), 0,146 (0,58), 1,236 (0,48), 1,719 (2,19), 1,730 (2,33), 1,742 (1,97), 1,889 (0,92), 1,928 (1,31), 2,098 (1,19), 2,108 (1,05), 2,117 (1,01), 2,124 (1,07), 2,134 (0,86), 2,327 (1,15), 2,366 (0,42), 2,567 (2,57), 2,575 (2,43), 2,590 (3,10), 2,604 (3,42), 2,617 (1,87), 2,633 (0,88), 2,646 (1,15), 2,669 (1,57), 2,710 (0,78), 3,092 (1,25), 3,528 (0,86), 3,565 (1,21), 3,630 (0,98), 3,666 (1,19), 3,701 (0,56), 3,733 (0,54), 3,753 (1,89), 3,789 (1,49), 3,821 (1,93), 3,857 (1,29), 3,935 (4,26), 3,979 (0,44), 4,014 (2,75), 4,739 (2,19), 4,749

(2,77), 4,754 (2,93), 4,764 (2,23), 4,883 (16,00), 5,309 (1,19), 5,443 (1,95), 5,568 (1,07), 7,506 (4,64), 7,527 (5,95), 7,690 (3,22), 7,696 (3,46), 7,711 (2,75), 7,717 (2,87), 8,298 (4,10), 8,304 (4,34).

Приклад 553

(5S)-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1)



(5S)-3-оксо-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (389 мг, чистота 88 %, 1,00 ммоль) закладали у ТГФ (21 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (493 мг, 1,30 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (870 мкл, 5,0 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид транс-3,4-дифторпіролідину (172 мг, 1,20 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували, змішували фільтрат із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Водну фазу підкислювали 1N водним розчином соляної кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 128,5 мг (84 % чистота, 25 % від теор. значення) суміші діастереомерів (2 ізомери).

Діастереомерна суміш (2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 128,5 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 2 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 43 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 45,5 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

ізомер 1:

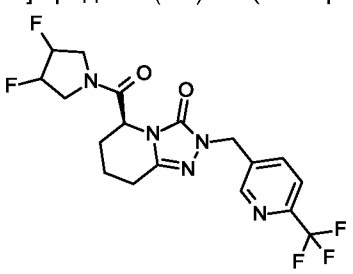
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,74 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,25 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,66), -0,008 (13,19), 0,008 (12,41), 0,146 (1,56), 1,196 (0,61), 1,213 (1,39), 1,231 (0,78), 1,651 (1,02), 1,751 (1,36), 2,008 (1,69), 2,031 (1,39), 2,055 (1,15), 2,075 (1,15), 2,327 (1,36), 2,366 (0,68), 2,560 (2,37), 2,575 (2,10), 2,586 (1,97), 2,600 (2,88), 2,613 (2,98), 2,626 (1,73), 2,669 (1,97), 2,710 (0,68), 3,638 (4,24), 3,677 (0,75), 3,713 (2,37), 3,735 (1,56), 3,773 (0,44), 3,815 (0,92), 3,849 (1,05), 3,919 (0,81), 3,952 (1,12), 4,139 (1,59), 4,172 (1,39), 4,202 (1,76), 4,235 (1,25), 4,901 (2,14), 4,916 (2,95), 4,926 (2,10), 4,972 (0,58), 5,013 (9,08), 5,058 (0,58), 5,312 (1,15), 5,427 (1,93), 5,533 (1,19), 7,911 (14,88), 7,915 (16,00), 8,644 (5,59).

Приклад 554

(5S)-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5S)-5-{[транс-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-метил}-

5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 128,5 мг розчиняли у 2 мл етанолу і 2 мл н-гептану; об'єм впорскування: 0,4 мл; колонка: Daicel Chiralpak® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 43 мг ізомера 1, який елюювали спочатку, і 45,5 мг ізомера 2, який елюювали пізніше.

ізомер 2:

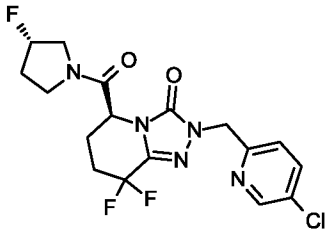
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,51 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 3 мкм, 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 8): R_t = 1,80 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,97), -0,008 (16,00), 0,146 (1,86), 1,726 (1,43), 1,740 (1,55), 1,939 (0,89), 2,108 (0,81), 2,328 (1,66), 2,366 (1,28), 2,576 (1,70), 2,584 (1,55), 2,600 (2,09), 2,613 (2,28), 2,626 (1,20), 2,670 (2,01), 2,710 (1,28), 3,534 (0,58), 3,570 (0,85), 3,635 (0,58), 3,671 (0,81), 3,759 (1,20), 3,796 (0,89), 3,827 (1,24), 3,864 (0,85), 3,940 (2,90), 4,019 (1,97), 4,755 (1,43), 4,770 (1,97), 4,780 (1,51), 5,010 (9,89), 5,310 (0,85), 5,446 (1,35), 5,574 (0,73), 7,912 (8,81), 7,915 (10,01), 8,645 (3,29).

Приклад 555

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



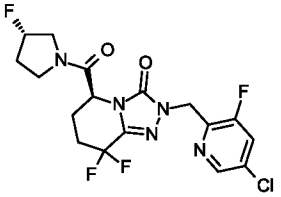
В атмосфері аргону: (5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (20,7 мг, чистота 71 %, 37,2 мкмоль) закладали у дихлорметан (3,8 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (15 мкл, 110 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу чотири рази екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 7,00 мг (44 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,77 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,99), -0,008 (15,19), 0,008 (16,00), 0,146 (1,74), 1,072 (1,31), 1,126 (1,25), 1,146 (1,31), 1,178 (1,56), 1,190 (1,43), 1,364 (0,93), 2,151 (1,06), 2,327 (5,23), 2,366 (3,24), 2,669 (4,86), 2,710 (2,24), 3,526 (0,75), 3,645 (1,43), 3,673 (1,31), 3,700 (1,12), 3,777 (1,18), 3,889 (1,25), 4,896 (0,81), 4,960 (1,12), 5,064 (5,60), 5,078 (3,55), 5,276 (0,75), 5,406 (1,00), 7,282 (2,93), 7,303 (3,18), 7,951 (2,18), 7,957 (2,37), 7,972 (2,24), 7,979 (2,30), 8,440 (0,68), 8,590 (2,49).

Приклад 556

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



В атмосфері аргону: (5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (25,8 мг, чистота 79 %, 49,4 мкмоль) закладали у дихлорметан (5,1 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (20 мкл, 150 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Повторно додавали трифторид діетиламіносірки (8 мкл, 59 мкмоль) і

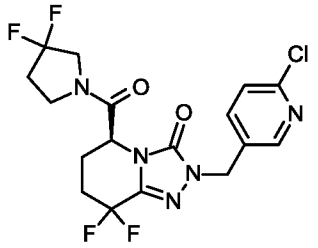
перемішували при температурі 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу чотири рази екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 9,10 мг (42 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,72), -0,008 (14,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,68), 1,148 (0,62), 2,144 (1,21), 2,249 (1,13), 2,327 (4,24), 2,366 (2,01), 2,670 (3,11), 2,710 (1,46), 3,416 (0,95), 3,477 (0,69), 3,520 (0,77), 3,611 (0,62), 3,637 (1,86), 3,668 (1,72), 3,698 (1,28), 3,745 (0,99), 3,767 (1,53), 3,790 (1,21), 3,813 (0,88), 3,881 (1,79), 4,893 (1,13), 4,952 (1,46), 5,084 (1,02), 5,123 (4,05), 5,144 (2,63), 5,183 (0,73), 5,273 (0,99), 5,403 (1,21), 5,528 (0,66), 8,136 (2,30), 8,155 (2,23), 8,160 (2,37), 8,501 (3,14).

Приклад 557

(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



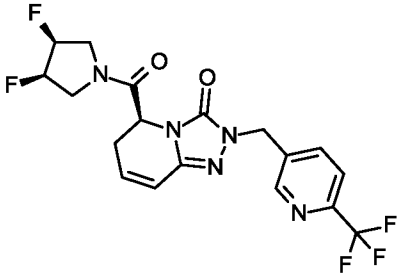
(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,8(2Н,5Н)-діон (47,3 мг, 115 мкмоль) в атмосфері аргону закладали у дихлорметан (12 мл, 180 ммоль) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (46 мкл, 340 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °С протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу чотири рази екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 40 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,94), -0,008 (7,23), 0,008 (7,13), 0,146 (0,88), 2,281 (2,47), 2,323 (2,09), 2,327 (2,43), 2,366 (1,18), 2,416 (1,59), 2,442 (1,91), 2,463 (1,83), 2,523 (3,29), 2,564 (1,51), 2,580 (1,04), 2,597 (0,78), 2,617 (0,48), 2,665 (1,00), 2,670 (1,26), 2,710 (0,58), 3,556 (1,97), 3,575 (3,31), 3,595 (1,83), 3,696 (1,10), 3,729 (1,30), 3,760 (0,88), 3,791 (1,35), 3,824 (1,73), 3,843 (1,32), 3,862 (0,80), 3,881 (0,72), 3,900 (1,41), 3,919 (0,78), 3,927 (0,84), 4,042 (0,78), 4,070 (0,52), 4,085 (0,72), 4,112 (0,42), 4,146 (0,50), 4,181 (0,66), 4,204 (0,70), 4,936 (1,59), 5,008 (1,59), 5,045 (16,00), 7,539 (4,94), 7,560 (6,24), 7,724 (3,37), 7,730 (3,41), 7,744 (2,75), 7,750 (2,87), 8,334 (4,38), 8,340 (4,38).

Приклад 558

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (176 мг, 408 мкмоль) і сульфат

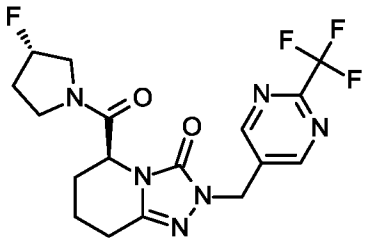
церію (IV) (542 мг, 1,63 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (1,7 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (1,7 мл, 32 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Суспензію фільтрували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі, а залишок розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 34,8 мг розчиняли у 3 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,3 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 25:75; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 50 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 11,0 мг (6 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 1,01 хв.; МС (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,91), -0,008 (15,66), 0,008 (16,00), 0,146 (1,78), 0,996 (3,35), 1,006 (3,56), 1,131 (1,98), 1,150 (3,83), 1,168 (2,05), 1,223 (2,53), 1,240 (2,74), 1,347 (2,87), 1,475 (2,74), 2,287 (7,04), 2,327 (2,46), 2,366 (1,85), 2,670 (2,94), 2,709 (1,85), 2,906 (1,37), 3,777 (0,62), 3,896 (0,62), 3,950 (0,55), 5,087 (4,85), 5,108 (0,82), 6,250 (0,62), 6,316 (1,23), 7,923 (4,72), 8,661 (2,05).

Приклад 559

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]ме-тил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



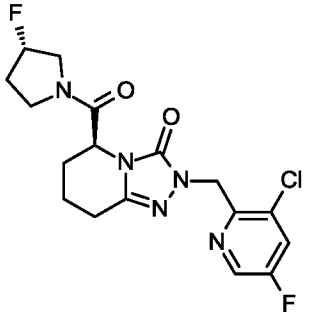
(5S)-3-оксо-2-{[2-(трифторметил)піримідин-5-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]-триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (22,0 мг, чистота 79 %, 26,9 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (31,6 мг, 83,3 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (56 мкл, 320 мкмоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (9,66 мг, 76,9 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 14). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 0,4 мг (3,6 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,30 хв.; МС (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,02), -0,008 (16,00), 0,008 (15,11), 0,146 (1,96), 1,148 (0,70), 1,405 (2,85), 2,327 (4,62), 2,366 (1,96), 2,393 (5,82), 2,670 (4,17), 2,710 (1,71), 3,876 (0,57), 9,068 (1,90).

Приклад 560

(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



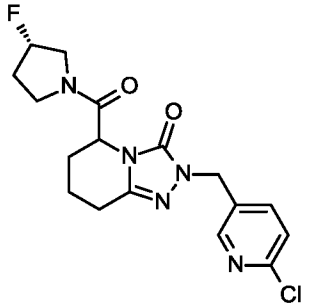
(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (150 мг, 459 мкмоль) закладали у ТГФ (37 мкл), а потім додавали HBTU (226 мг, 597 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (240 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (63,4 мг, 505 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,7 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Приклад 561

(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (рацемат)



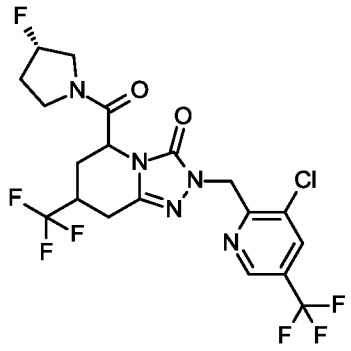
(5RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (рацемат)(130 мг, 421 мкмоль) закладали у ТГФ (34 мкл) і додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторо-фосфат (208 мг, 547 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (220 мкл, 1,3 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (58,2 мг, 463 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 73,6 мг (, 46 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,02 хв.; МС (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,02), -0,008 (13,52), 0,008 (9,53), 0,146 (1,12), 1,110 (0,63), 1,147 (0,44), 1,727 (2,58), 1,908 (0,63), 1,993 (3,02), 2,102 (2,14), 2,137 (1,70), 2,255 (1,26), 2,366 (1,70), 2,518 (12,01), 2,523 (9,78), 2,558 (3,50), 2,601 (3,84), 2,613 (2,33), 2,644 (1,41), 2,710 (1,80), 2,881 (14,25), 3,391 (1,07), 3,519 (1,70), 3,543 (1,60), 3,568 (1,46), 3,595 (2,67), 3,632 (1,95), 3,654 (1,75), 3,675 (1,51), 3,696 (0,78), 3,717 (0,92), 3,741 (1,75), 3,772 (1,26), 3,781 (1,22), 3,851 (1,60), 3,939 (1,22), 4,002 (0,63), 4,035 (0,39), 4,678 (0,83), 4,687 (0,97), 4,751 (1,26), 4,822 (1,41), 4,860 (1,80), 4,881 (16,00), 5,259 (1,12), 5,349 (0,83), 5,390 (1,22), 5,479 (0,83), 5,510 (0,63), 7,505 (6,42), 7,525 (7,88), 7,683 (3,02), 7,690 (5,45), 7,696 (3,21), 7,704 (2,48), 7,710 (4,38), 7,717 (2,33), 8,297 (5,25).

Приклад 562

(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш, 2 ізомери)



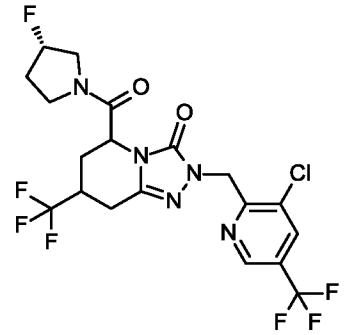
(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (423 мг, чистота 50 %, 476 мкмоль) закладали у ТГФ (4,5 мл), а потім додавали HBTU (234 мг, 618 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (250 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (71,7 мг, 571 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 54,6 мг (22 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,14), -0,008 (16,00), 0,008 (8,79), 0,146 (1,14), 1,148 (0,44), 2,166 (1,01), 2,230 (1,31), 2,278 (1,11), 2,327 (2,72), 2,366 (1,34), 2,523 (8,12), 2,669 (3,05), 2,696 (1,07), 2,710 (1,84), 2,729 (0,64), 2,963 (1,61), 2,995 (1,27), 3,572 (0,57), 3,637 (0,84), 3,670 (0,77), 3,853 (0,50), 3,998 (0,57), 4,946 (0,44), 4,982 (0,54), 5,023 (0,50), 5,105 (0,70), 5,147 (2,62), 5,167 (1,88), 5,177 (1,88), 5,218 (0,64), 5,268 (0,54), 5,399 (0,64), 8,501 (2,48), 8,893 (2,55).

Приклад 563

(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш, 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 55 мг розчиняли у 8 мл ацетонітрилу; об'єм впорскування: 0,9 мл; колонка: Daicel Chiralpak® AD, 250 x 20 мм; розчинник: CO_2/ізопропанол 85:15; швидкість потоку: 80 мл/хв.; температура 40 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 17 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 18 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

ізомер 2:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,4 хв., д.н. = 98 % [колонка: Daicel Chiralpak® AD 50 x 4,6 мм; розчинник: CO_2/ізопропанол 85:15; швидкість потоку: 3 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм].

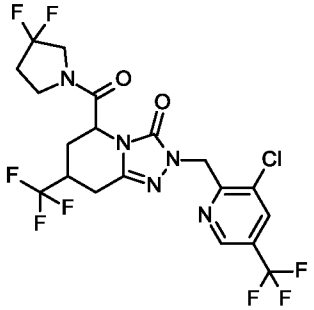
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,70 хв.; МС (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,86), -0,008 (6,12), 0,008 (5,73), 0,068 (0,53), 0,146 (0,79), 1,029 (0,66), 1,045 (0,66), 1,146 (0,66), 1,999 (1,05), 2,104 (2,17), 2,137 (3,42), 2,164 (6,45), 2,200 (4,61), 2,215 (4,48), 2,231 (5,40), 2,245 (4,61), 2,280 (6,98), 2,322 (4,48), 2,327 (4,81), 2,366 (1,51), 2,523 (10,01), 2,652 (2,77), 2,669 (5,86), 2,685 (4,41), 2,697 (5,73), 2,710 (5,14), 2,728 (3,75), 2,743 (2,44), 2,967 (9,81), 2,999 (8,36), 3,342 (2,77), 3,353 (2,90), 3,371 (2,90), 3,380 (2,17),

3,399 (2,83), 3,433 (2,37), 3,441 (2,30), 3,503 (1,71), 3,530 (2,37), 3,539 (2,24), 3,576 (5,40), 3,631 (8,95), 3,643 (3,75), 3,670 (4,81), 3,694 (5,40), 3,724 (3,29), 3,786 (1,19), 3,831 (2,70), 3,852 (4,61), 3,874 (2,90), 3,905 (1,98), 3,927 (2,24), 3,960 (1,58), 3,985 (2,50), 4,016 (1,32), 4,933 (3,62), 4,947 (3,88), 4,983 (5,53), 4,997 (5,40), 5,101 (4,48), 5,142 (14,42), 5,167 (9,81), 5,178 (11,98), 5,208 (2,44), 5,218 (4,21), 5,267 (3,49), 5,401 (4,67), 5,525 (2,37), 7,799 (0,99), 7,821 (1,51), 7,946 (1,45), 7,967 (1,25), 8,500 (15,01), 8,504 (16,00), 8,894 (15,54).

Приклад 564

(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1; рацемат)



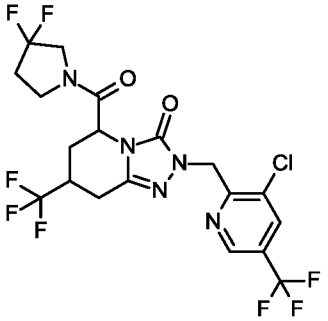
(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (423 мг, 951 мкмоль) закладали у ТГФ (9,0 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-ій-3-оксидгексафторофосфат (469 мг, 1,24 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (500 мкл, 2,9 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (164 мг, 1,14 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода) і відокремлювали діастереомер 1. Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 48,0 мг (9 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,85 хв.; МС (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,81), -0,008 (6,61), 0,008 (7,06), 0,146 (0,71), 2,073 (16,00), 2,158 (0,58), 2,194 (0,81), 2,240 (0,58), 2,272 (1,10), 2,323 (1,45), 2,327 (1,74), 2,366 (0,84), 2,424 (0,87), 2,440 (0,87), 2,523 (4,03), 2,669 (2,06), 2,702 (1,32), 2,710 (1,58), 2,734 (0,81), 2,959 (2,10), 2,996 (1,35), 3,540 (0,68), 3,560 (1,32), 3,581 (1,16), 3,601 (0,65), 3,711 (0,61), 3,746 (0,97), 3,781 (1,03), 3,808 (0,61), 3,905 (0,68), 3,921 (1,39), 3,939 (1,48), 3,957 (0,61), 4,137 (0,55), 4,179 (0,90), 4,205 (0,87), 4,238 (0,52), 4,966 (1,06), 4,980 (1,03), 5,050 (1,06), 5,067 (1,00), 5,107 (1,16), 5,148 (4,26), 5,174 (4,48), 5,214 (1,23), 8,505 (3,45), 8,890 (3,42).

Приклад 565

(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 48 мг розчиняли у 2,5 мл суміші етанол/ацетонітрил (1:1); об'єм впорскування: 0,15 мл; колонка: Daicel Chiralcel® OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (10/80) + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 30 мл/хв.; температура 28 °С; УФ-

детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 9,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 9,1 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

енантіомер 2:

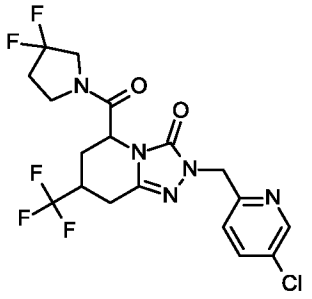
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 6,38 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4,6 мм; розчинник: гептан/етанол (1:1) + 0,2 % діетиламін; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,14), -0,008 (15,25), 0,008 (16,00), 0,146 (1,94), 0,854 (0,45), 1,075 (0,89), 1,141 (1,44), 1,235 (1,49), 2,160 (1,34), 2,194 (2,09), 2,225 (1,19), 2,240 (0,99), 2,274 (2,63), 2,323 (3,43), 2,327 (4,17), 2,366 (2,09), 2,395 (1,44), 2,425 (1,89), 2,669 (5,17), 2,692 (2,34), 2,702 (3,38), 2,710 (4,22), 2,735 (1,94), 2,961 (5,22), 2,994 (3,33), 3,509 (0,84), 3,541 (1,54), 3,561 (3,18), 3,582 (2,78), 3,602 (1,44), 3,712 (1,39), 3,746 (2,34), 3,781 (2,53), 3,808 (1,49), 3,905 (1,64), 3,922 (3,28), 3,939 (3,58), 3,957 (1,49), 4,138 (1,39), 4,180 (2,14), 4,206 (2,04), 4,236 (1,14), 4,965 (2,43), 4,979 (2,43), 5,051 (2,53), 5,065 (2,48), 5,107 (2,78), 5,148 (10,68), 5,174 (11,33), 5,214 (2,93), 8,502 (7,90), 8,890 (7,90).

Приклад 566

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



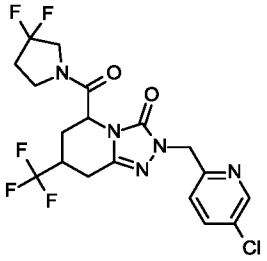
(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (393 мг, 76 % чистота, 793 мкмоль) закладали у ТГФ (3,8 мл), а потім додавали HBTU (391 мг, 1,03 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (410 мкл, 2,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифтор-піролідину (137 мг, 951 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 171 мг (45 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,87 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,125 (0,60), 2,141 (0,72), 2,161 (1,46), 2,172 (1,67), 2,192 (1,64), 2,206 (2,29), 2,220 (1,51), 2,235 (1,39), 2,251 (1,32), 2,273 (2,84), 2,290 (3,01), 2,327 (2,24), 2,377 (0,97), 2,396 (1,79), 2,426 (2,36), 2,443 (2,27), 2,461 (1,61), 2,565 (2,70), 2,583 (2,16), 2,603 (1,46), 2,686 (1,65), 2,714 (2,61), 2,723 (3,94), 2,732 (2,44), 2,754 (2,45), 2,936 (2,06), 2,972 (5,32), 3,013 (2,95), 3,518 (0,44), 3,538 (0,84), 3,549 (1,85), 3,567 (4,66), 3,586 (3,76), 3,602 (1,90), 3,681 (0,54), 3,714 (1,84), 3,753 (3,10), 3,785 (3,25), 3,816 (1,94), 3,850 (0,49), 3,879 (0,44), 3,905 (1,92), 3,922 (3,99), 3,939 (4,34), 3,957 (1,84), 3,982 (0,44), 4,112 (0,52), 4,141 (1,65), 4,169 (1,47), 4,181 (2,52), 4,211 (2,65), 4,239 (1,52), 4,896 (2,75), 4,937 (14,75), 4,953 (16,00), 4,979 (3,36), 4,993 (3,14), 5,046 (3,20), 5,060 (3,14), 7,221 (8,97), 7,242 (9,62), 7,919 (6,01), 7,926 (6,46), 7,941 (5,80), 7,947 (6,12), 8,574 (8,32), 8,579 (8,50).

Приклад 567

(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 170 мг розчиняли у 5 мл суміші етанол/н-гептан (3:2) ; об'єм впорскування: 0,5 мл; колонка: Daicel Chiralpak® ID, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 60:40; швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 45 °С; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 77 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 75 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

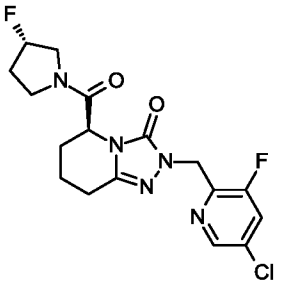
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,17 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralpak® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,58 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,00), -0,008 (7,03), 0,008 (7,68), 0,146 (0,79), 1,149 (0,72), 1,233 (0,50), 2,161 (1,43), 2,176 (1,43), 2,205 (2,01), 2,235 (1,22), 2,250 (1,22), 2,291 (2,58), 2,327 (4,66), 2,366 (2,37), 2,395 (1,65), 2,425 (2,15), 2,441 (2,01), 2,523 (9,54), 2,564 (3,73), 2,582 (2,51), 2,669 (4,23), 2,711 (3,66), 2,723 (3,80), 2,732 (2,51), 2,753 (2,37), 2,972 (4,66), 3,013 (2,73), 3,548 (1,79), 3,567 (4,30), 3,586 (3,37), 3,601 (1,79), 3,680 (0,57), 3,714 (1,72), 3,753 (2,80), 3,784 (2,80), 3,816 (1,72), 3,848 (0,57), 3,904 (1,94), 3,922 (3,52), 3,937 (3,80), 3,956 (1,72), 4,141 (1,51), 4,179 (2,22), 4,209 (2,37), 4,236 (1,36), 4,895 (2,73), 4,936 (14,28), 4,952 (16,00), 4,978 (2,94), 4,993 (3,16), 5,045 (2,87), 5,059 (2,94), 7,220 (8,47), 7,241 (9,26), 7,920 (6,67), 7,926 (6,82), 7,941 (6,39), 7,947 (6,67), 8,574 (5,96), 8,579 (6,10).

Приклад 568

(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (500 мг, 1,53 ммоль) закладали у ТГФ (10 мл), а потім додавали HBTU (755 мг, 1,99 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (800 мкл, 4,6 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (211 мг, 1,68 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 224 мг (37 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

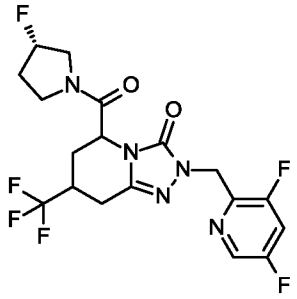
РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,47), -0,008 (4,50), 0,008 (3,40), 0,146 (0,48), 1,177 (0,66), 1,707 (8,23), 1,716 (9,32), 1,848 (1,55), 1,872 (1,42), 1,884 (2,38), 1,894 (2,16), 1,962 (2,26), 1,996 (3,78), 2,033 (2,11), 2,051 (3,61), 2,069 (5,37), 2,085 (4,80), 2,104 (4,92), 2,120 (2,73), 2,133 (2,92), 2,215 (1,98), 2,236 (2,33), 2,265 (2,73), 2,327 (1,24), 2,366 (0,60), 2,465 (1,95), 2,524 (5,83), 2,567 (6,06), 2,572 (6,32), 2,614 (2,23), 2,670 (1,05), 2,710 (0,41), 2,750 (0,55), 3,268 (1,76), 3,342 (2,24), 3,357 (1,80), 3,366 (1,83), 3,393 (2,05), 3,401 (2,04), 3,455 (1,48), 3,463 (1,61), 3,490 (2,14), 3,499 (2,00), 3,609 (1,40), 3,627 (6,06), 3,652 (6,49), 3,661 (5,02), 3,678 (3,80), 3,688 (2,92), 3,720 (3,38), 3,740 (4,82), 3,768 (3,62), 3,776 (3,09), 3,786 (3,42), 3,819 (0,66), 3,855 (6,40), 4,666

(3,14), 4,675 (3,97), 4,681 (4,07), 4,691 (3,11), 4,722 (4,04), 4,732 (4,63), 4,738 (5,18), 4,747 (3,80), 4,896 (5,44), 4,934 (13,27), 4,978 (6,77), 4,983 (8,22), 4,986 (9,25), 4,991 (8,06), 5,017 (2,71), 5,025 (4,04), 5,030 (3,54), 5,256 (3,12), 5,388 (4,35), 5,510 (2,31), 5,942 (0,72), 8,088 (9,86), 8,093 (9,96), 8,112 (9,86), 8,117 (10,03), 8,135 (5,61), 8,478 (16,00), 8,483 (15,45).

Приклад 569

(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 4 ізомери)



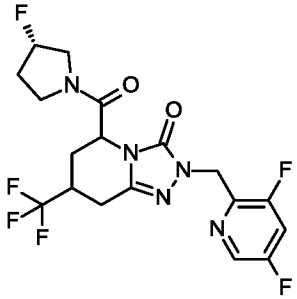
(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш, 4 ізомери) (123 мг, чистота 96 %, 312 мкмоль) закладали у ТГФ (10 мл), а потім додавали HBTU (154 мг, 406 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (160 мкл, 940 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (47,0 мг, 375 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 92,9 мг (63 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,73 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,66), -0,008 (5,04), 0,008 (4,55), 0,146 (0,66), 1,312 (0,45), 2,000 (0,83), 2,073 (1,32), 2,118 (3,31), 2,149 (5,50), 2,168 (3,97), 2,185 (5,50), 2,199 (5,37), 2,216 (5,04), 2,262 (4,38), 2,294 (2,81), 2,328 (2,19), 2,366 (0,95), 2,634 (1,90), 2,643 (1,78), 2,666 (5,13), 2,677 (6,82), 2,688 (2,98), 2,709 (4,38), 2,945 (8,19), 2,977 (5,75), 3,332 (2,69), 3,344 (3,22), 3,362 (3,02), 3,373 (2,11), 3,390 (2,36), 3,426 (1,24), 3,434 (1,28), 3,475 (0,79), 3,501 (1,45), 3,511 (1,36), 3,523 (1,32), 3,568 (2,94), 3,597 (2,89), 3,616 (2,85), 3,632 (4,05), 3,641 (3,10), 3,668 (3,93), 3,693 (3,14), 3,724 (1,45), 3,766 (0,95), 3,789 (1,49), 3,820 (2,11), 3,844 (2,94), 3,864 (1,49), 3,885 (1,41), 3,917 (1,57), 3,951 (0,83), 3,976 (2,32), 3,997 (2,36), 4,020 (1,86), 4,050 (1,32), 4,080 (1,03), 4,905 (1,98), 4,919 (5,75), 4,962 (11,66), 4,994 (2,65), 5,010 (9,22), 5,052 (5,37), 5,266 (2,48), 5,274 (2,32), 5,356 (1,57), 5,400 (3,18), 5,489 (1,45), 5,526 (1,20), 7,937 (4,26), 7,943 (4,63), 7,962 (6,78), 7,966 (7,24), 7,985 (4,51), 7,990 (4,80), 8,467 (15,71), 8,472 (16,00).

Приклад 570

(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (суміш діасте-реомерів; 4 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 82,6 мг розчиняли у 4 мл суміші етанол/ацетонітрил (3:1); об'єм впорскування: 0,30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (50:50); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 34,4 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 36,6 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 2:

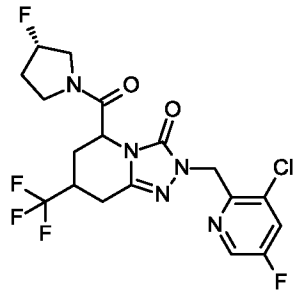
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,237 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,35 хв.; МС (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,82), -0,008 (12,17), 0,008 (12,50), 0,146 (1,68), 2,148 (5,04), 2,186 (3,97), 2,215 (3,56), 2,262 (5,38), 2,296 (3,63), 2,327 (3,03), 2,366 (2,69), 2,665 (5,65), 2,678 (5,51), 2,692 (2,89), 2,710 (5,38), 2,946 (8,07), 2,981 (6,45), 3,390 (2,62), 3,434 (1,95), 3,523 (1,82), 3,646 (3,03), 3,668 (4,64), 3,692 (4,91), 3,722 (2,29), 3,820 (3,23), 3,845 (3,83), 3,867 (2,08), 3,919 (2,62), 3,976 (1,88), 4,917 (7,13), 4,956 (11,83), 5,012 (6,45), 5,052 (3,03), 5,265 (2,62), 5,396 (4,17), 5,530 (1,95), 7,937 (4,10), 7,943 (4,64), 7,967 (6,79), 7,985 (4,37), 7,991 (4,37), 8,467 (16,00), 8,472 (15,93).

Приклад 571

(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он діастереомерна суміш 1; 2 ізомери)



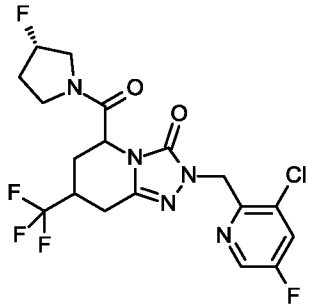
(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізо-мери) (100 мг, 253 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 329 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (38,2 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 85,0 мг (72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,45 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (0,48), -0,008 (4,20), 0,146 (0,46), 1,197 (4,10), 1,213 (4,14), 1,229 (0,78), 1,245 (3,16), 1,260 (4,36), 1,277 (2,13), 1,999 (0,66), 2,073 (6,51), 2,127 (2,51), 2,158 (4,28), 2,195 (4,66), 2,210 (4,58), 2,224 (5,13), 2,270 (4,30), 2,327 (1,21), 2,366 (0,82), 2,643 (1,61), 2,676 (3,50), 2,688 (5,07), 2,699 (2,37), 2,710 (1,65), 2,720 (2,79), 2,730 (1,89), 2,951 (6,59), 2,982 (5,39), 3,345 (2,13), 3,362 (1,95), 3,393 (1,51), 3,437 (0,94), 3,474 (0,54), 3,500 (1,39), 3,527 (1,00), 3,570 (2,35), 3,596 (2,47), 3,633 (3,26), 3,669 (2,89), 3,688 (2,01), 3,723 (1,47), 3,767 (0,68), 3,790 (1,05), 3,822 (1,47), 3,848 (1,99), 3,873 (1,27), 3,887 (1,01), 3,921 (1,05), 3,955 (0,68), 3,980 (1,85), 3,999 (2,01), 4,025 (1,53), 4,053 (1,05), 4,085 (0,76), 4,922 (1,57), 4,935 (1,67), 4,970 (4,56), 4,975 (4,56), 5,015 (10,99), 5,050 (7,88), 5,060 (9,85), 5,089 (2,65), 5,100 (3,48), 5,266 (2,03), 5,356 (1,19), 5,399 (2,57), 5,489 (1,15), 5,524 (1,05), 8,112 (7,30), 8,118 (7,84), 8,133 (7,48), 8,140 (7,86), 8,543 (16,00), 8,549 (15,62).

Приклад 572

(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (ізомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мерна суміш 1; 2 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 83,0 мг розчиняли у 5 мл суміші ізопропанол/ацетонітрил (1:1); об'єм впорскування: 0,30 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IB 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/ізо-пропанол (25:75); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 35 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 32,5 мг ізомера 1, який був елюйований спочатку, і 32,6 мг ізомера 2, який був елюйований після цього.

Ізомер 2:

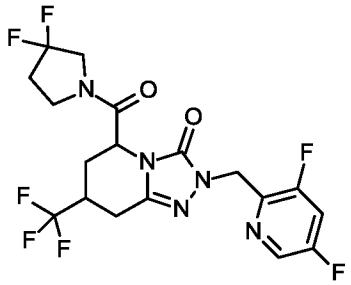
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 4,109 хв., д.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/ізо-пропанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,46 хв.; МС (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (1,21), -0,008 (9,38), 0,008 (8,11), 0,146 (1,05), 0,852 (0,55), 1,173 (1,38), 1,235 (2,76), 1,973 (0,77), 1,999 (0,88), 2,122 (2,70), 2,159 (5,85), 2,195 (4,36), 2,210 (4,08), 2,225 (4,86), 2,240 (4,14), 2,273 (6,68), 2,297 (2,92), 2,322 (2,37), 2,327 (3,20), 2,366 (2,10), 2,523 (7,12), 2,643 (2,37), 2,660 (2,98), 2,665 (2,92), 2,669 (3,70), 2,675 (5,02), 2,688 (5,02), 2,702 (3,31), 2,709 (3,09), 2,720 (3,53), 2,734 (2,26), 2,943 (4,91), 2,954 (8,61), 2,987 (7,50), 3,338 (1,82), 3,348 (2,43), 3,366 (2,32), 3,376 (1,71), 3,394 (2,59), 3,429 (1,99), 3,438 (1,99), 3,491 (1,38), 3,500 (1,43), 3,527 (2,04), 3,535 (1,93), 3,630 (2,70), 3,642 (3,14), 3,671 (3,86), 3,678 (3,42), 3,695 (3,97), 3,723 (3,20), 3,786 (1,10), 3,821 (2,92), 3,848 (4,14), 3,873 (2,54), 3,907 (1,71), 3,922 (2,15), 3,956 (1,27), 3,981 (2,15), 4,013 (1,16), 4,922 (3,42), 4,934 (3,70), 4,970 (9,71), 4,983 (4,91), 5,010 (11,75), 5,015 (9,82), 5,051 (8,28), 5,060 (10,32), 5,090 (2,76), 5,100 (4,41), 5,266 (2,98), 5,394 (4,25), 5,525 (2,15), 8,113 (8,17), 8,119 (8,77), 8,134 (8,33), 8,140 (8,99), 8,543 (16,00), 8,549 (15,78).

Приклад 573

(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат)



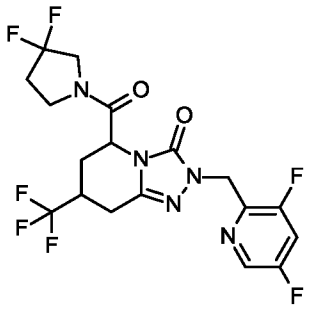
(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-ге-ксагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізо-мери) (90,0 мг, чистота 96 %, 228 мкмоль) закладали у ТГФ (2,0 мл), а потім додавали HBTU (113 мг, 297 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (120 мкл, 690 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (39,4 мг, 274 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 68,7 мг (62 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,74), 1,404 (2,01), 2,098 (1,04), 2,114 (1,19), 2,133 (2,22), 2,144 (2,67), 2,163 (2,48), 2,179 (3,71), 2,194 (2,19), 2,209 (2,15), 2,225 (2,01), 2,257 (4,64), 2,283 (2,63), 2,328 (0,83), 2,375 (1,44), 2,394 (2,76), 2,412 (2,48), 2,424 (3,58), 2,441 (3,18), 2,460 (2,18), 2,469 (1,85), 2,524 (2,66), 2,562 (4,10), 2,582 (3,23), 2,602 (2,30), 2,620 (1,20), 2,639 (1,82), 2,648 (2,48), 2,673 (4,46), 2,683 (6,28), 2,692 (4,09), 2,716 (3,58), 2,724 (3,18), 2,940 (9,27), 2,981 (5,71), 3,512 (0,75), 3,531 (1,47), 3,542 (3,00), 3,560 (7,48), 3,580 (5,90), 3,596 (2,96), 3,609 (1,20), 3,626 (0,72), 3,673 (0,89), 3,707 (2,73), 3,746 (4,58), 3,776 (4,66), 3,808 (2,96), 3,844 (1,14), 3,873 (0,81), 3,892 (1,79), 3,899 (2,90), 3,917 (7,20), 3,936 (7,09), 3,956 (2,73), 3,962 (1,95), 3,982 (0,81), 4,105 (0,92), 4,134 (2,60), 4,146 (0,99), 4,163 (2,09), 4,176 (4,09), 4,204 (3,97), 4,237 (2,24), 4,266 (0,65), 4,925 (5,80), 4,936 (5,21), 4,961 (13,01), 5,015 (15,41), 5,034 (4,96), 5,050 (5,57), 7,938 (4,48), 7,943 (4,78), 7,962 (6,94), 7,966 (7,24), 7,985 (4,63), 7,991 (4,78), 8,465 (16,00), 8,471 (15,52).

Приклад 574

(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1)



(5RS,7RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 59,9 мг розчиняли у 4 мл суміші етанол/ацетонітрил (1:1); об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (50:50); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 210 нм]. Після розділення відокремили 27,80 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 27,2 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 1:

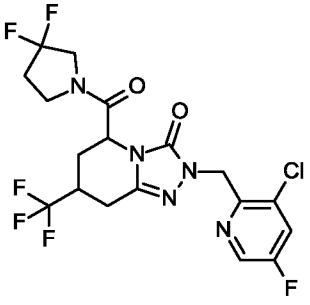
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,483 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,50 хв.; МС (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (6,37), 2,179 (2,78), 2,257 (3,92), 2,327 (2,12), 2,366 (2,22), 2,673 (4,20), 2,682 (4,63), 2,710 (3,16), 2,941 (6,80), 2,978 (4,11), 3,541 (2,22), 3,560 (5,90), 3,580 (4,44), 3,707 (2,22), 3,747 (3,40), 3,776 (3,59), 3,809 (1,98), 3,899 (2,31), 3,917 (5,47), 3,936 (5,24), 3,956 (2,03), 4,133 (1,89), 4,177 (2,97), 4,204 (2,97), 4,235 (1,79), 4,924 (4,34), 4,961 (9,82), 5,014 (11,66), 5,034 (3,87), 5,052 (4,20), 7,938 (3,82), 7,944 (4,29), 7,967 (6,18), 7,985 (3,73), 7,991 (4,20), 8,465 (16,00), 8,471 (15,24).

Приклад 575

(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мер 1; рацемат)



(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-7-(трифторметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери)

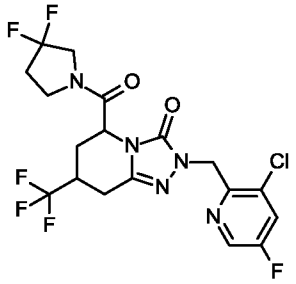
(100 мг, 253 мкмоль) закладали у ТГФ (3,0 мл), а потім додавали HBTU (125 мг, 329 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (130 мкл, 760 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифтор-піролідину (43,6 мг, 304 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 98,5 мг (80 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 2,073 (6,45), 2,189 (2,26), 2,257 (2,86), 2,328 (1,53), 2,425 (2,10), 2,693 (3,86), 2,736 (2,40), 2,950 (5,52), 2,983 (3,83), 3,541 (1,70), 3,560 (4,29), 3,581 (3,93), 3,598 (1,83), 3,710 (1,43), 3,745 (2,73), 3,779 (3,03), 3,807 (1,76), 3,920 (4,22), 3,939 (4,29), 3,958 (1,66), 4,134 (1,40), 4,178 (2,49), 4,206 (2,23), 4,238 (1,56), 4,953 (2,89), 4,977 (4,86), 5,017 (12,87), 5,038 (3,29), 5,056 (13,87), 5,097 (4,56), 8,113 (6,82), 8,119 (7,38), 8,134 (6,69), 8,140 (7,32), 8,540 (16,00), 8,546 (15,67).

Приклад 576

(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 2)



(5RS,7RS)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбо-ніл]-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастерео-мер 1; рацемат) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 93,0 мг розчиняли у 4 мл суміші етанол/ацетонітрил (1:1); об'єм впорскування: 0,20 мл; колонка: Daicel Chiralcel® IC 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол (1:1); швидкість потоку: 15 мл/хв.; температура 30 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 40,9 мг енантіомера 1, який був елюйований спочатку, і 38,3 мг енантіомера 2, який був елюйований після цього.

Енантіомер 2:

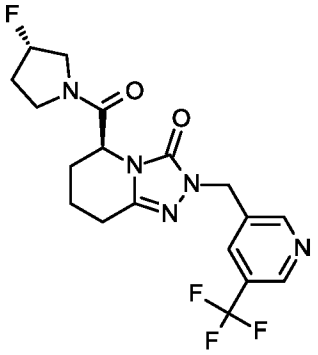
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 1,874 хв., е.н. = 100 % [колонка: Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4,6 мм; розчинник: н-гептан/етанол, 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,60 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (2,11), -0,008 (16,00), 0,008 (13,37), 0,146 (1,89), 2,266 (3,05), 2,327 (7,16), 2,366 (4,95), 2,669 (6,11), 2,694 (2,63), 2,710 (3,79), 2,950 (4,84), 2,983 (3,37), 3,559 (3,58), 3,578 (3,05), 3,745 (2,42), 3,775 (2,53), 3,919 (3,47), 3,937 (3,58), 4,178 (2,42), 4,204 (2,32), 4,976 (4,32), 5,016 (10,53), 5,056 (12,21), 5,096 (3,79), 8,113 (5,89), 8,119 (6,11), 8,134 (5,47), 8,140 (5,89), 8,540 (13,47), 8,546 (12,42).

Приклад 577

(5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



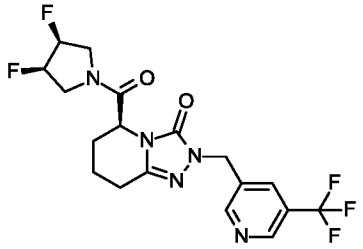
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (46,5 мг, 136 мкмоль) закладали у ТГФ (1,1 мл), а потім додавали HBTU (67,0 мг, 177 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (95 мкл, 680 мкмоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (20,5 мг, 163 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 29,5 мг (53 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,16 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,695 (1,26), 1,734 (2,23), 1,888 (0,52), 1,924 (0,76), 1,999 (0,84), 2,034 (1,38), 2,047 (1,33), 2,068 (1,37), 2,088 (1,85), 2,104 (2,27), 2,138 (1,59), 2,221 (0,85), 2,242 (0,78), 2,256 (0,80), 2,270 (1,14), 2,327 (0,56), 2,569 (1,57), 2,577 (1,70), 2,591 (1,48), 2,617 (2,57), 2,660 (1,13), 2,670 (0,97), 3,361 (1,30), 3,371 (1,17), 3,398 (1,01), 3,406 (0,99), 3,460 (0,64), 3,468 (0,71), 3,495 (0,89), 3,504 (0,86), 3,613 (0,59), 3,630 (2,11), 3,637 (2,26), 3,654 (2,41), 3,666 (1,56), 3,681 (1,50), 3,698 (1,11), 3,725 (1,28), 3,746 (1,94), 3,770 (1,64), 3,784 (1,49), 3,855 (2,48), 4,703 (1,17), 4,712 (1,42), 4,719 (1,49), 4,728 (1,18), 4,762 (1,50), 4,770 (1,68), 4,777 (1,93), 4,786 (1,45), 5,017 (16,00), 5,260 (1,25), 5,384 (1,52), 5,391 (1,57), 5,512 (0,89), 8,059 (5,28), 8,742 (5,83), 8,917 (5,45).

Приклад 578

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



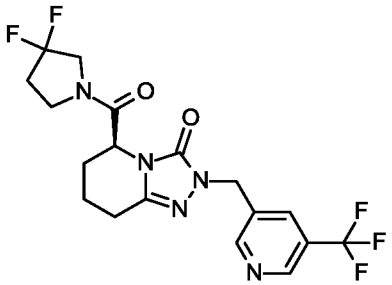
(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (130 мг, 380 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл), а потім додавали HBTU (187 мг, 494 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (60,0 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 28,1 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,71 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,89), -0,008 (14,86), 0,008 (16,00), 0,146 (1,81), 1,739 (0,46), 2,025 (0,59), 2,073 (1,52), 2,327 (1,60), 2,332 (1,26), 2,366 (1,09), 2,523 (5,09), 2,575 (1,14), 2,614 (1,22), 2,670 (2,02), 2,674 (1,52), 2,710 (1,26), 3,684 (0,55), 3,729 (0,46), 4,825 (1,09), 5,020 (5,09), 8,061 (1,56), 8,740 (1,73), 8,915 (1,52).

Приклад 579

(5S)-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



(5S)-3-оксо-2-{[5-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (130 мг, 380 мкмоль) закладали у ТГФ (3,1 мл) в реактор, а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-бензотриазол-1-ій-3-

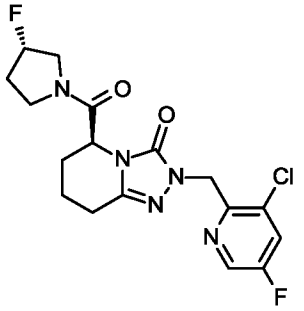
оксидгексафторофосфат (187 мг, 494 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (200 мкл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (60,0 мг, 418 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 32,6 мг (20 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,34 хв.; МС (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,49), -0,008 (11,08), 0,008 (11,23), 0,146 (1,49), 1,656 (1,12), 1,735 (1,37), 2,009 (1,73), 2,072 (2,13), 2,088 (0,97), 2,327 (2,00), 2,366 (1,46), 2,425 (1,28), 2,571 (3,49), 2,582 (2,49), 2,596 (2,37), 2,615 (2,76), 2,670 (2,31), 2,710 (1,09), 3,534 (1,70), 3,553 (2,55), 3,568 (1,28), 3,670 (1,31), 3,703 (1,49), 3,738 (1,24), 3,769 (1,85), 3,783 (1,12), 3,801 (1,85), 3,827 (0,79), 3,895 (0,64), 3,913 (1,46), 3,939 (1,00), 3,958 (0,76), 3,990 (0,91), 4,032 (0,82), 4,058 (0,52), 4,150 (0,49), 4,184 (0,82), 4,208 (0,88), 4,776 (1,15), 4,792 (1,70), 4,801 (1,15), 4,848 (1,24), 4,863 (1,64), 4,872 (1,18), 5,019 (16,00), 8,060 (5,25), 8,741 (5,22), 8,918 (4,80).

Приклад 580

(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



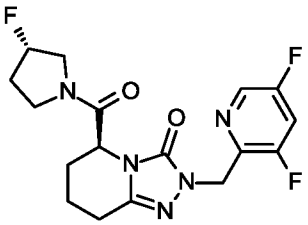
(5S)-2-[(3-хлор-5-фторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (150 мг, 459 мкмоль) закладали у ТГФ (3,4 мл), а потім додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1Н-бензотриазол-1-у-3-оксидгексафторо-фосфат (226 мг, 597 мкмоль) і N,N-діізопропілетиламін (240 мкл, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додавали гідрохлорид (3S)-3-фторпіролідину (63,4 мг, 505 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 42,7 мг (23 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,04 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,48), -0,008 (3,94), 0,008 (3,64), 0,146 (0,42), 1,243 (0,46), 1,258 (0,46), 1,726 (1,88), 1,894 (0,48), 2,016 (0,71), 2,073 (16,00), 2,094 (1,03), 2,264 (0,57), 2,327 (1,25), 2,366 (0,69), 2,578 (1,45), 2,621 (0,53), 2,669 (1,25), 2,710 (0,67), 3,359 (0,42), 3,405 (0,48), 3,501 (0,46), 3,628 (1,23), 3,651 (1,19), 3,680 (0,77), 3,724 (0,91), 3,746 (1,03), 3,769 (0,83), 3,790 (0,67), 3,857 (1,37), 4,680 (0,65), 4,695 (0,79), 4,705 (0,65), 4,736 (0,79), 4,745 (0,89), 4,751 (1,01), 4,761 (0,77), 4,940 (1,21), 4,980 (3,19), 5,016 (1,88), 5,026 (2,16), 5,056 (0,63), 5,065 (0,87), 5,257 (0,65), 5,388 (0,85), 5,509 (0,51), 8,101 (1,66), 8,107 (1,82), 8,122 (1,78), 8,129 (1,84), 8,546 (3,25), 8,553 (3,19).

Приклад 581

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло-[4,3-а]піридин-5-карбонову кислоту (185 мг, 596 мкмоль) закладали у ТГФ (5,0 мл) при кімнатній

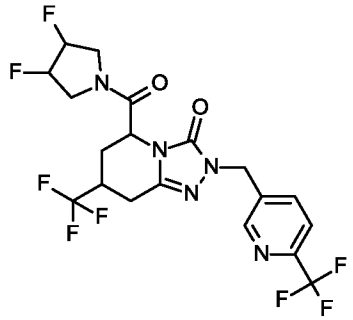
температурі. Після цього додавали HBTU (294 мг, 775 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (520 мкл, 3,0 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид (S)-(+)-3-фторпіролідину (89,9 мг, 716 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом вихідних при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу розділяли і промивали органічні фази насиченим водним розчином гідрокарбонату, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 38,2 мг (17 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,96 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (2,60), 1,706 (9,68), 1,715 (10,82), 1,847 (1,79), 1,857 (1,68), 1,871 (1,71), 1,883 (2,85), 1,893 (2,55), 1,968 (2,44), 1,994 (4,47), 2,029 (2,47), 2,050 (4,18), 2,067 (6,02), 2,084 (5,61), 2,103 (5,56), 2,120 (2,96), 2,134 (3,42), 2,187 (0,87), 2,220 (2,22), 2,236 (2,79), 2,266 (3,12), 2,328 (1,19), 2,366 (1,08), 2,463 (1,87), 2,565 (7,46), 2,570 (7,65), 2,611 (2,82), 2,670 (1,19), 2,710 (0,98), 2,882 (1,11), 3,268 (1,90), 3,286 (2,96), 3,342 (2,25), 3,357 (2,12), 3,366 (2,25), 3,393 (2,47), 3,401 (2,58), 3,455 (1,84), 3,464 (1,87), 3,490 (2,55), 3,499 (2,52), 3,610 (1,68), 3,628 (7,08), 3,653 (7,89), 3,661 (6,07), 3,679 (4,53), 3,688 (3,47), 3,720 (4,04), 3,741 (5,88), 3,770 (3,93), 3,778 (3,88), 3,785 (4,18), 3,819 (0,81), 3,855 (7,62), 4,664 (3,72), 4,674 (4,66), 4,680 (4,75), 4,690 (3,69), 4,721 (4,61), 4,730 (5,37), 4,736 (6,07), 4,746 (4,61), 4,887 (6,07), 4,925 (14,56), 4,976 (9,90), 5,015 (4,15), 5,257 (3,66), 5,382 (4,91), 5,388 (5,13), 5,510 (2,74), 7,924 (4,47), 7,930 (4,66), 7,948 (7,65), 7,953 (7,86), 7,972 (4,58), 7,978 (4,69), 8,465 (16,00), 8,471 (15,38).

Приклад 582

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 8 ізомери)



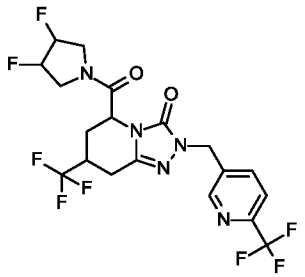
(5RS,7RS)-3-оксо-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-5-карбонову кислоту (діастереомерна суміш; 4 ізомери) (259 мг, чистота 92 %, 581 мкмоль) закладали у ТГФ (5,3 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали HBTU (286 мг, 755 мкмоль) і N,N-діізо-пропілетиламін (300 мкл, 1,7 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали гідрохлорид рел-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідину (100 мг, 697 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з водою та етилацетатом. Органічну фазу розділяли і тричі промивали органічні фази насиченим водним розчином гідрокарбонату і 1N водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 311 мг (97 % теор. значення, діастереомерна суміш, 8 ізомери) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,56 і 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,008 (1,18), 0,008 (1,10), 1,171 (2,12), 1,194 (15,97), 1,210 (16,00), 2,073 (1,12), 2,200 (0,77), 2,216 (1,54), 2,229 (1,70), 2,254 (1,42), 2,289 (0,48), 2,451 (1,81), 2,489 (6,72), 2,564 (1,85), 2,690 (0,88), 2,701 (0,92), 2,729 (1,49), 2,739 (1,37), 2,769 (1,51), 2,895 (0,95), 2,933 (0,63), 2,975 (1,58), 2,985 (2,01), 3,014 (1,57), 3,023 (1,95), 3,501 (0,87), 3,627 (0,56), 3,661 (0,78), 3,676 (1,06), 3,729 (0,55), 3,754 (2,19), 3,795 (0,53), 3,825 (0,69), 3,863 (0,48), 3,982 (0,54), 4,050 (0,44), 4,094 (1,10), 4,126 (0,41), 4,157 (0,66), 4,192 (0,96), 4,225 (0,54), 4,256 (0,68), 4,289 (0,48), 4,985 (1,04), 5,021 (0,69), 5,052 (8,26), 5,107 (1,17), 5,118 (1,11), 5,322 (0,83), 5,440 (1,32), 5,457 (1,10), 5,549 (0,50), 7,920 (10,95), 7,923 (10,77), 7,945 (0,58), 8,147 (2,92), 8,646 (4,33), 8,678 (0,41).

Приклад 583

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 3)



(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 8 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 311 мг розчиняли у 2,5 мл ацетонітрилу і 2,5 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,1 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 40 мл/хв.; температура 35 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 4 основних діастереомери (82 мг суміші діастереомерів (ізомер 1 і ізомер 2), який елюювали спочатку, 46,7 мг ізомера 3, який елюювали другим, і 39,4 мг ізомера 4, який елюювали останнім)

Ізомер 3:

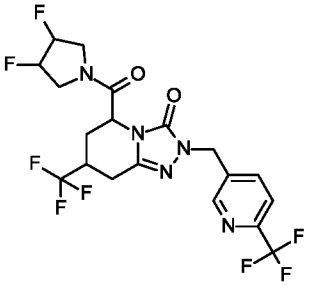
Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 2,63 хв., д.н. = 99 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування: 220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,84), -0,008 (6,67), 0,008 (6,52), 0,146 (0,70), 1,100 (0,43), 1,243 (3,42), 1,258 (3,30), 1,273 (2,09), 2,163 (0,64), 2,198 (1,62), 2,214 (1,45), 2,228 (1,77), 2,256 (2,75), 2,291 (1,16), 2,327 (1,57), 2,366 (1,16), 2,669 (1,88), 2,700 (1,71), 2,709 (1,19), 2,729 (2,70), 2,739 (2,26), 2,768 (2,75), 2,911 (1,01), 2,974 (2,41), 3,012 (1,65), 3,023 (1,36), 3,675 (2,52), 3,711 (0,52), 3,752 (4,38), 3,947 (0,90), 3,980 (1,10), 4,050 (0,81), 4,083 (1,10), 4,190 (1,71), 4,223 (1,39), 4,255 (1,80), 4,288 (1,19), 5,051 (15,10), 5,105 (3,13), 5,117 (2,84), 5,323 (1,16), 5,439 (2,29), 5,549 (1,13), 7,919 (16,00), 7,923 (15,77), 8,645 (5,74).

Приклад 584

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 4)



(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 8 ізомери) розділяли методом препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [підготовка проби: 311 мг розчиняли у 2,5 мл ацетонітрилу і 2,5 мл етанолу; об'єм впорскування: 0,1 мл; колонка: Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250 x 20 мм; розчинник: н-гептан/етанол 70:30; швидкість потоку: 40 мл/хв.; температура 35 °C; УФ-детектування: 220 нм]. Після розділення відокремили 4 основних діастереомери (82 мг суміші діастереомерів (ізомер 1 і ізомер 2), який елюювали спочатку, 46,7 мг ізомера 3, який елюювали другим, і 39,4 мг ізомера 4, який елюювали останнім)

Ізомер 4:

Аналітична ВЕРХ на хіральній фазі: R_t = 3,25 хв., д.н. = 96,7 % [колонка: Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4,6 мм; розчинник: і-гексан/етанол 50:50; швидкість потоку: 1 мл/хв.; УФ-детектування:

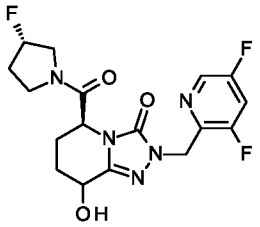
220 нм].

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,62 хв.; МС (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,148 (0,80), -0,008 (5,80), 0,008 (5,01), 0,146 (0,89), 1,243 (4,40), 1,259 (4,16), 1,273 (2,95), 2,224 (3,88), 2,327 (1,96), 2,367 (1,68), 2,670 (2,85), 2,710 (1,82), 2,726 (2,15), 2,736 (2,95), 2,767 (1,73), 2,986 (2,95), 3,022 (2,11), 3,626 (1,50), 3,728 (1,22), 3,755 (1,96), 3,791 (1,08), 3,823 (1,96), 3,860 (1,08), 3,993 (1,22), 4,094 (2,71), 4,125 (1,22), 4,155 (1,92), 4,190 (1,03), 4,983 (2,99), 5,045 (7,77), 5,051 (8,05), 5,322 (1,08), 5,456 (1,73), 5,589 (1,12), 7,919 (16,00), 7,923 (15,20), 8,645 (5,80).

Приклад 585

(5S,8SR)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



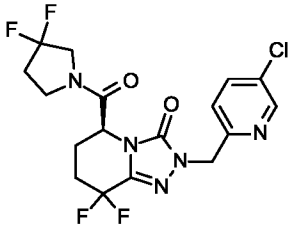
(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (46,0 мг, 121 мкмоль) і сульфат церію (IV) (240 мг, 724 мкмоль) суспендували у трет-бутанолі (160 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (160 мкл, 3,0 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Повторно додавали сульфат церію (IV) (240 мг, 724 мкмоль) і 1N водний розчин сірчаної кислоти (160 мкл, 3,0 ммоль) та перемішували суміш протягом наступних протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 1N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка: Phenomenex, 5 мкм, силікагель, 21,2 мм x 100 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 4,40 мг (9 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,735 (4,24), 2,100 (3,29), 2,327 (11,14), 2,366 (8,63), 2,669 (9,73), 2,709 (6,27), 3,636 (5,65), 3,751 (4,08), 3,770 (4,08), 3,860 (5,33), 4,485 (7,84), 4,717 (3,29), 4,772 (3,92), 4,931 (4,08), 4,971 (10,04), 5,015 (7,53), 5,056 (3,76), 5,256 (2,82), 5,383 (4,86), 5,743 (10,82), 5,755 (11,29), 7,945 (4,55), 7,964 (7,53), 7,993 (3,92), 8,479 (16,00).

Приклад 586

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



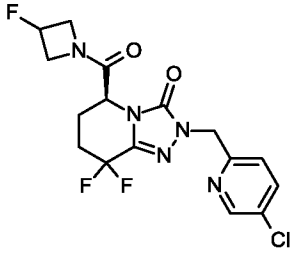
В атмосфері аргону, в тефлоновій колбі: (5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (79,4 мг, чистота 88 %, 170 мкмоль) закладали у дихлорметан (3,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (67 мкл, 510 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу чотири рази екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 53,6 мг (72 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,51 хв.; МС (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,120 (1,43), -0,007 (16,00), 0,006 (9,20), 0,116 (1,20), 2,292 (2,63), 2,340 (1,37), 2,358 (2,34), 2,361 (2,74), 2,365 (2,23), 2,440 (2,40), 2,518 (1,89), 2,522 (1,49), 2,566 (1,14), 2,580 (0,86), 2,593 (0,63), 2,631 (1,43), 2,635 (1,94), 2,639 (1,31), 3,563 (2,29), 3,578 (3,77), 3,593 (2,17), 3,705 (1,14), 3,732 (1,26), 3,766 (0,69), 3,792 (1,37), 3,818 (1,20), 3,825 (1,03), 3,831 (0,97), 3,846 (1,66), 3,861 (0,69), 3,893 (0,69), 3,908 (1,54), 3,923 (0,86), 3,929 (0,97), 3,944 (0,40), 4,027 (0,40), 4,050 (0,86), 4,061 (0,46), 4,072 (0,57), 4,085 (0,69), 4,107 (0,46), 4,159 (0,51), 4,183 (0,69), 4,203 (0,74), 4,961 (1,71), 5,036 (2,40), 5,047 (1,37), 5,068 (6,91), 5,078 (10,06), 5,110 (1,49), 7,284 (5,09), 7,301 (5,37), 7,953 (5,37), 7,958 (5,26), 7,970 (4,97), 7,975 (5,03), 8,590 (6,57), 8,594 (6,34).

Приклад 587

(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-8,8-дифтор-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



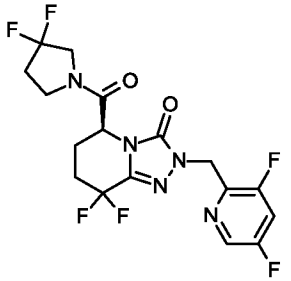
В атмосфері аргону: (5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (37,1 мг, чистота 63 %, 61,5 мкмоль) закладали у дихлорметан (1,7 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (39 мкл, 290 мкмоль) і перемішували при температурі 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш змішували з водою і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 12,4 мг (48 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,33 хв.; МС (ESIpos): m/z = 402 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,120 (1,40), -0,007 (15,46), 0,006 (8,74), 0,117 (1,13), 1,058 (0,72), 1,067 (0,90), 1,072 (1,35), 1,087 (0,77), 1,097 (0,81), 1,104 (0,77), 1,112 (1,26), 1,119 (1,35), 1,126 (1,13), 1,133 (0,95), 1,165 (0,68), 1,179 (0,86), 1,190 (0,86), 1,273 (1,62), 1,345 (0,41), 2,224 (2,07), 2,237 (2,07), 2,303 (3,38), 2,312 (3,29), 2,358 (3,06), 2,361 (3,65), 2,365 (2,66), 2,405 (1,31), 2,428 (2,57), 2,518 (1,94), 2,522 (1,22), 2,631 (1,76), 2,635 (2,52), 2,639 (1,67), 3,313 (10,05), 3,955 (1,58), 3,978 (1,80), 4,003 (1,53), 4,026 (1,58), 4,201 (0,81), 4,216 (0,86), 4,227 (0,77), 4,248 (1,53), 4,260 (1,53), 4,272 (1,40), 4,283 (1,31), 4,302 (0,90), 4,315 (0,77), 4,328 (0,68), 4,360 (0,95), 4,381 (1,76), 4,403 (1,76), 4,430 (1,85), 4,451 (1,04), 4,574 (0,77), 4,589 (0,90), 4,618 (0,81), 4,642 (1,31), 4,654 (1,26), 4,682 (0,90), 4,698 (0,86), 4,705 (0,86), 4,727 (3,43), 4,735 (6,58), 5,040 (1,31), 5,071 (16,00), 5,080 (7,53), 5,112 (0,86), 5,373 (1,13), 5,429 (1,13), 5,487 (1,13), 5,537 (0,99), 5,543 (1,08), 7,292 (7,12), 7,309 (7,44), 7,953 (4,91), 7,956 (4,96), 7,970 (4,64), 7,973 (4,60), 8,288 (15,95), 8,583 (5,09), 8,589 (7,35), 8,595 (4,60).

Приклад 588

(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



В атмосфері аргону: (5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3,8(2H,5H)-діон (67,3 мг, 163 мкмоль) закладали у дихлорметан (7,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид

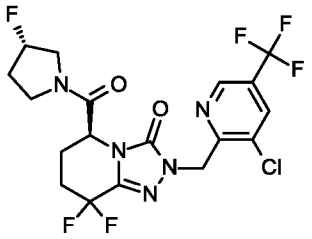
діетиламіносірки (86 мкл, 650 мкмоль) і при температурі 40 °С перемішували протягом ночі. Повторно додавали трифторид діетиламіносірки (86 мкл, 650 мкмоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли дихлорометаном і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: градієнт ацетонітрил/вода). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і розчиняли в етилацетаті. Органічну фазу промивали 1N водним розчином соляної кислоти і водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 13,6 мг (19 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,42 хв.; МС (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,150 (2,27), 0,008 (12,80), 1,348 (3,47), 1,504 (5,73), 1,908 (2,27), 2,271 (6,53), 2,327 (7,60), 2,366 (6,13), 2,670 (4,40), 2,710 (4,93), 3,553 (5,33), 3,573 (8,67), 3,591 (4,53), 3,694 (3,07), 3,729 (3,47), 3,783 (4,00), 3,814 (4,27), 3,900 (4,00), 4,035 (2,00), 4,197 (2,00), 4,950 (4,40), 5,028 (3,73), 5,076 (2,27), 5,117 (12,40), 5,133 (12,27), 5,169 (2,67), 7,969 (4,67), 7,975 (4,80), 7,999 (6,40), 8,015 (4,40), 8,484 (16,00), 8,490 (15,07).

Приклад 589

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-8,8-дифтор-5-{[(3S)-3-фторпіро-лідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



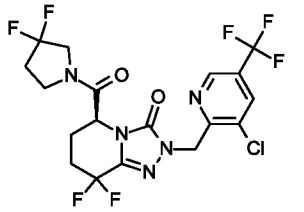
В атмосфері аргону, в тефлоновій колбі: (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,8(2Н,5Н)-діон (75,0 мг, 162 мкмоль) закладали у дихлорметан (10 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (110 мкл, 810 мкмоль) і при температурі 40 °С перемішували протягом ночі. Реакційну суміш змішували з насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 55,5 мг (71 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,88 хв.; МС (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (0,66), -0,008 (4,35), 0,008 (3,90), 0,147 (0,51), 1,168 (0,96), 1,185 (1,97), 1,203 (0,91), 1,292 (0,86), 1,310 (1,87), 1,328 (0,81), 2,012 (0,46), 2,117 (1,57), 2,150 (1,92), 2,251 (1,57), 2,282 (2,38), 2,332 (4,56), 2,346 (3,09), 2,366 (3,80), 2,407 (1,37), 2,447 (1,82), 2,524 (4,86), 2,670 (1,77), 2,710 (1,77), 3,349 (1,62), 3,394 (1,11), 3,421 (1,11), 3,483 (0,91), 3,519 (1,11), 3,614 (0,76), 3,639 (3,44), 3,667 (3,49), 3,696 (2,28), 3,732 (1,06), 3,755 (1,52), 3,777 (2,43), 3,799 (2,13), 3,823 (1,47), 3,887 (3,04), 3,900 (1,06), 3,910 (0,96), 3,918 (1,06), 4,925 (2,13), 4,984 (2,63), 5,274 (1,82), 5,299 (16,00), 5,348 (0,76), 5,406 (2,03), 5,527 (1,16), 8,531 (7,49), 8,916 (7,59).

Приклад 590

(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он



В атмосфері аргону, в тефлоновій колбі: (5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-6,7-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,8(2Н,5Н)-діон (65,0 мг, чистота 48 %, 65,0 мкмоль) закладали у дихлорметан (2,0 мл) при

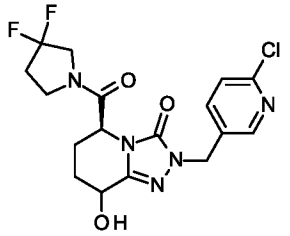
кімнатній температурі. Після цього додавали трифторид діетиламіносірки (26 мкл, 200 мкмоль) і при температурі 40 °С перемішували протягом ночі. Повторно додавали трифторид діетиламіносірки (26 мкл, 200 мкмоль) і при температурі 40 °С перемішували протягом ночі. Повторно додавали трифторид діетиламіносірки (86 мкл, 650 мкмоль) і при температурі 40 °С перемішували протягом ночі. Реакційну суміш змішували із насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, органічну фазу промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (Метод 14). Фракції, які містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 4,00 мг (12 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,76 хв.; МС (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 0,008 (16,00), 0,146 (3,40), 2,327 (13,00), 2,366 (8,00), 2,669 (12,60), 2,710 (6,60), 3,576 (4,00), 5,305 (13,80), 8,531 (6,80), 8,915 (5,60).

Приклад 591

(5S,8RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

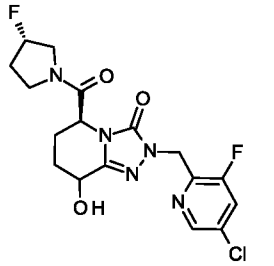


(5S)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (100 мг, 244 мкмоль) і сульфат церію (IV) (486 мг, 1,46 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (330 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (330 мкл, 6,1 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Суспензію фільтрували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 66,9 мг (90 % чистота, 60 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,98 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

Приклад 592

(5S,8RS)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбо-ніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

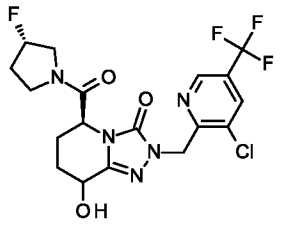


(5S)-2-[(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)метил]-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (95,7 мг, 229 мкмоль) і сульфат церію (IV) (456 мг, 1,37 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (310 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (310 мкл, 5,7 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину гідроксиду натрію встановлювали значення pH = 9. Суспензію фільтрували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 51,7 мг (86 % чистота, 47 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,74 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

Приклад 593

(5S,8RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он діастереомерна суміш; 2 ізомери)



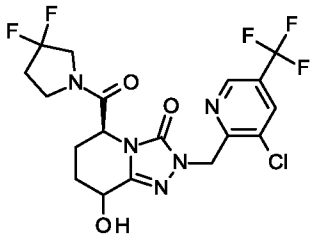
(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]-карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (685 мг, 1,53 ммоль) і сульфат церію (IV) (3,05 г, 9,18 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (2,0 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (2,0 мл, 38 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 30 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 93,8 мг (13 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 4): R_t = 0,64 хв.; МС (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,95), -0,008 (11,35), 1,747 (4,47), 1,844 (3,91), 2,136 (3,53), 2,268 (3,44), 2,328 (4,00), 2,365 (5,86), 2,669 (3,26), 2,710 (3,81), 3,485 (2,05), 3,613 (4,09), 3,639 (5,30), 3,655 (5,02), 3,755 (4,00), 3,865 (4,84), 4,502 (7,53), 4,512 (7,26), 4,727 (3,35), 4,783 (4,00), 4,794 (3,72), 5,117 (3,44), 5,156 (15,35), 5,171 (8,47), 5,180 (10,33), 5,221 (3,07), 5,256 (3,35), 5,381 (4,56), 5,513 (2,51), 5,748 (10,05), 5,760 (10,05), 6,606 (1,49), 8,501 (16,00), 8,915 (14,88).

Приклад 594

(5S,8RS)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-{[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]метил}-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3(2Н)-он (630 мг, чистота 95 %, 1,28 ммоль) і сульфат церію (IV) (2,56 г, 7,71 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (1,7 мл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (1,7 мл, 32 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 20 годин при температурі 70 °С. Повторно додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (1,7 мл, 32 ммоль) і перемішували протягом ночі при температурі 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Chromatorex C18, 10 мкм, 125 мм x 40 мм; розчинник: (градієнт ацетонітрил/вода, 0,1 % мурашина кислота). Фракції, що містили продукт, концентрували у вакуумі і одержали 58,7 мг (9 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

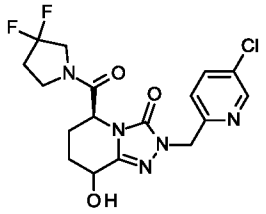
РХ-МС (Метод 3): R_t = 1,28 хв.; МС (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: -0,149 (1,45), -0,008 (10,12), 0,008 (9,85), 1,424 (2,44), 1,445 (1,90), 1,742 (3,98), 1,815 (3,07), 1,898 (2,80), 2,132 (2,26), 2,327 (4,43), 2,366 (5,06), 2,405 (3,25), 2,669 (2,89), 2,709 (3,34), 3,521 (4,16), 3,540 (7,32), 3,560 (4,34), 3,658 (2,44), 3,692 (2,53), 3,725 (2,71), 3,758 (2,89), 3,791 (4,07), 3,819 (3,07), 3,916 (3,07), 3,996 (1,81), 4,188 (2,17), 4,212

(1,90), 4,501 (6,51), 4,797 (3,07), 4,807 (2,98), 4,884 (2,98), 5,123 (2,26), 5,163 (15,82), 5,176 (16,00), 5,217 (2,62), 5,763 (11,30), 5,775 (11,39), 8,505 (14,73), 8,914 (13,02).

Приклад 595

(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гід-рокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

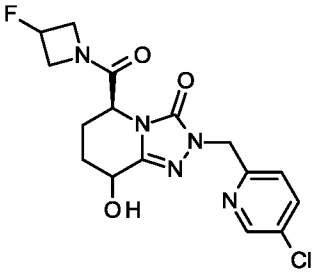


(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (174 мг, чистота 74 %, 324 мкмоль) і сульфат церію (IV) (645 мг, 1,94 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (430 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (430 мкл, 8,1 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 103 мг (чистота 85 %, 65 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 1): R_t = 0,82 хв.; МС (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

Приклад 596

(5S,8RS)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)

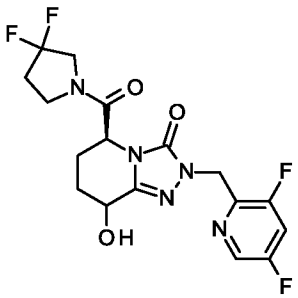


(5S)-2-[(5-хлорпіридин-2-іл)метил]-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (166 мг, чистота 98 %, 445 мкмоль) і сульфат церію (IV) (887 мг, 2,67 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (590 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (590 мкл, 11 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Тверду речовину відсмоктували і тричі екстрагували фільтрат дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 48,1 мг (чистота 84 %, 24 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,83 хв.; МС (ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

Приклад 597

(5S,8RS)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-8-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (діастереомерна суміш; 2 ізомери)



(5S)-2-[(3,5-дифторпіридин-2-іл)метил]-5-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (226 мг, 567 мкмоль) і сульфат церію (IV) (1,13 г, 3,40 ммоль) суспендували у трет-бутанолі (770 мкл) при кімнатній температурі. Після цього додавали 1N водний розчин сірчаної кислоти (770 мкл, 770 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при температурі 70 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і за допомогою 2N водного розчину хлориду натрію встановлювали значення pH = 9. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували фільтрат. Одержали 116 мг (49 % від теор. значення) сполуки, зазначеної в заголовку.

РХ-МС (Метод 3): R_t = 0,91 хв.; МС (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [млн.ч.]: 1,097 (3,87), 1,110 (1,22), 1,135 (4,05), 1,157 (1,27), 1,175 (2,34), 1,193 (1,34), 1,227 (16,00), 1,736 (6,08), 1,768 (0,64), 1,797 (0,65), 1,845 (0,62), 1,858 (0,55), 1,880 (1,03), 1,892 (0,81), 1,939 (0,47), 1,959 (0,47), 1,988 (4,06), 2,328 (0,69), 2,359 (0,53), 2,378 (0,68), 2,407 (0,68), 2,425 (0,68), 2,448 (0,57), 2,570 (0,72), 2,589 (0,50), 3,518 (0,78), 3,538 (1,26), 3,559 (0,77), 3,653 (0,55), 3,687 (0,65), 3,722 (0,49), 3,758 (0,71), 3,790 (0,95), 3,812 (0,72), 3,914 (0,65), 3,940 (0,50), 3,991 (0,42), 4,002 (0,53), 4,021 (1,25), 4,038 (1,17), 4,056 (0,42), 4,186 (0,45), 4,388 (1,59), 4,486 (1,30), 4,495 (1,21), 4,776 (0,62), 4,786 (0,63), 4,853 (0,63), 4,863 (0,64), 4,940 (0,71), 4,978 (2,02), 5,018 (2,18), 5,056 (0,84), 5,280 (0,84), 5,294 (0,72), 5,757 (2,51), 5,769 (2,47), 5,780 (0,44), 5,794 (0,41), 7,940 (0,81), 7,945 (0,83), 7,964 (1,33), 7,968 (1,37), 7,987 (0,86), 7,993 (0,84), 8,446 (0,74), 8,452 (0,75), 8,477 (3,04), 8,483 (2,64).

B. Оцінка фармакологічної ефективності

Фармакологічна активність відповідних винаходові сполук може бути підтверджена шляхом досліджень in vitro та in vivo, які відомі фахівцям. У наведених далі прикладах застосування описана біологічна дія відповідних винаходові сполук, причому винахід не обмежується цими прикладами.

Скорочення і акроніми:

ATP аденозинтрифосфат

COPD хронічне обструктивне захворювання легень

LPS ліпополісахарид

PGP пролін-гліцин-пролін

полі(I:C) поліінозин-поліцитидилова кислота

B-1 Біохімічне дослідження пролілендопептидази людини (PREP) для ідентифікації інгібіторів активності PREP із застосуванням субстрату, маркованого флуоресцентною речовиною

Принцип дослідження:

Ферментативне перетворення флуоресцентного пептидного субстрату спостерігали шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції. Ферментативну активність визначали на підставі збільшення початкового зростання флуоресценції. Сполуки, які інгібують PREP, ідентифікували на підставі зниження початкового зростання флуоресценції порівняно із вихідною реакційною сумішшю, яка не містила досліджуваної сполуки.

Визначення активності:

Значення IC_{50} визначали методом інтерполяції шляхом нанесення значень активності PREP у відсотках відносно концентрації досліджуваної речовини.

Опис дослідження:

До рекомбінантної повнодовжинної пролілендопептидази людини (PREP, R&D-Systems, 4308-SE; кінцева концентрація, наприклад, 0,4 нМ, об'єм: 25 мкл) у буферний реакційний розчин (50 мМ Tris-HCl, pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 0,13 % BSA, 5 мМ EDTA, 3 мМ GSH, 0,005 % Brij-35) додавали досліджувану сполуку (розчинену в ДМСО, у відповідному діапазоні кінцевих концентрацій від 1 нМ до 30 мкМ, об'єм: 1 мкл) у лунку 384-лункового мікропланшета. Реакцію ініціювали шляхом додавання субстрату Z-Gly-Pro-AMC (кінцева концентрація 50 мкл; Z = карбоксибензил; AMC = 7-аміно-4-метилкумарин, об'єм: 25 мкл). Перебіг реакції PREP спостерігали шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції у планшетному спектрофотометрі Tecan SAFIRE II протягом 60 хвилин при температурі 32 °C (довжина хвилі збудження: 360 нм, довжина хвилі випромінювання: 465 нм).

Далі в Таблиці B-1 наведені значення IC_{50}, отримані таким чином в рамках дослідження пролілендопептидази людини для індивідуальних прикладів виконання винаходу (почасти як середні значення множини окремих незалежних результатів вимірювання):

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
1	1,75E-09
2	1,54E-08
3	6,00E-09
4	2,20E-09
5	8,00E-09
6	1,20E-07
7	8,00E-09
8	9,90E-10
9	3,90E-08
10	2,40E-08
11	7,00E-10
12	9,95E-08
13	5,40E-09
14	3,00E-10
15	8,40E-09
16	2,20E-09
17	1,20E-09
18	5,75E-10
19	5,70E-10
20	1,50E-09
21	6,90E-09
22	4,20E-08
23	4,95E-09
24	4,90E-09
25	7,60E-10
26	7,30E-10
27	1,28E-09
28	2,40E-08
29	1,20E-09
30	1,60E-09
31	2,90E-09
32	1,48E-09
33	7,70E-09
34	7,50E-09
35	1,50E-08
36	3,65E-09
37	8,30E-10
38	1,00E-09
39	5,50E-10
40	5,20E-09
41	1,30E-08
42	1,45E-09
43	1,90E-09
44	2,10E-09
45	1,60E-09
46	9,50E-10
47	1,60E-09
48	5,00E-09
49	1,75E-09
50	1,20E-08
51	8,90E-10
52	4,60E-09

Таблиця В-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
53	7,10E-10
54	1,30E-09
55	1,40E-09
56	5,60E-09
57	4,10E-09
58	4,00E-09
59	1,22E-08
60	1,85E-08
61	1,60E-08
62	2,00E-09
63	7,40E-10
64	9,40E-10
65	1,85E-09
66	3,80E-10
67	8,70E-09
68	3,90E-09
69	2,10E-07
70	1,10E-08
71	7,10E-10
72	8,30E-10
73	1,50E-09
74	4,75E-09
75	1,10E-09
76	3,80E-10
77	4,80E-09
78	6,00E-09
79	6,70E-09
80	1,60E-08
81	8,40E-10
82	1,75E-09
83	2,10E-09
84	5,70E-09
85	2,10E-09
86	1,00E-09
87	1,17E-09
88	2,70E-10
89	1,30E-09
90	9,80E-09
91	2,30E-09
92	3,00E-09
93	6,00E-09
94	5,70E-08
95	9,00E-09
96	7,40E-09
97	6,50E-09
98	2,57E-07
99	1,27E-08
100	7,90E-09
101	3,05E-09
102	2,50E-10
103	1,60E-10
104	4,60E-10
105	1,05E-08

Таблиця В-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
106	1,70E-09
107	2,10E-09
108	1,50E-10
109	2,10E-10
110	3,20E-10
111	4,10E-10
112	1,59E-09
113	4,20E-10
114	1,95E-09
115	1,10E-09
116	3,00E-09
117	3,15E-09
118	5,60E-09
119	1,40E-09
120	9,60E-09
121	4,30E-09
122	1,02E-08
123	1,20E-08
124	1,40E-08
125	2,50E-08
126	2,84E-08
127	4,35E-08
128	4,60E-08
129	1,00E-08
130	5,05E-08
131	1,07E-07
132	1,41E-07
133	1,45E-07
134	7,90E-08
135	3,45E-08
136	1,17E-09
137	1,30E-07
138	1,00E-09
139	8,70E-10
140	1,60E-08
141	8,30E-10
142	2,55E-09
143	1,31E-08
144	1,70E-09
145	1,27E-08
146	9,30E-10
147	7,00E-08
148	2,13E-08
149	2,50E-09
150	5,80E-10
151	2,60E-10
152	3,80E-08
153	3,60E-08
154	7,90E-07
155	2,10E-07
156	6,90E-08
157	1,30E-09
158	8,90E-09

Таблиця В-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
159	1,60E-08
160	3,20E-08
161	3,70E-08
162	1,30E-07
163	2,80E-09
164	3,70E-09
165	8,90E-10
166	2,20E-08
167	5,65E-08
168	4,10E-09
169	3,15E-08
170	9,00E-08
171	6,30E-09
172	6,30E-09
173	5,85E-09
174	1,15E-09
175	7,00E-09
176	4,45E-07
177	6,90E-09
178	1,30E-09
179	6,00E-07
180	3,20E-09
181	2,48E-08
182	3,75E-08
183	1,09E-07
184	4,50E-09
185	3,70E-10
186	1,25E-09
187	1,02E-07
188	9,10E-11
189	3,40E-08
190	1,30E-10
191	2,80E-09
192	3,20E-10
193	4,20E-10
194	3,75E-10
195	6,90E-10
196	4,00E-10
197	2,35E-07
198	1,03E-09
199	5,90E-08
200	4,55E-07
201	5,45E-09
202	1,90E-08
203	8,20E-10
204	3,20E-07
205	1,00E-08
206	1,20E-09
207	4,20E-09
208	1,50E-08
209	5,50E-09
210	2,70E-10
211	1,50E-10

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
212	4,10E-11
213	7,70E-10
214	2,00E-10
215	5,30E-10
216	5,60E-10
217	1,20E-9
218	3,30E-9
219	7,30E-9
220	1,50E-09
221	9,80E-07
222	1,10E-09
223	4,15E-10
224	5,60E-10
225	2,30E-10
226	3,60E-09
227	2,40E-08
228	2,20E-09
229	3,40E-10
230	2,30E-09
231	4,80E-08
232	4,00E-07
233	2,03E-07
234	1,20E-07
235	6,80E-09
236	1,40E-09
237	9,40E-10
238	7,30E-08
239	1,12E-08
240	4,20E-09
241	5,80E-09
242	2,00E-09
243	6,23E-10
244	1,10E-08
245	6,90E-09
246	1,30E-09
247	9,10E-07
248	1,20E-08
249	8,30E-10
250	9,20E-10
251	3,40E-09
252	3,10E-09
253	1,20E-07
254	3,05E-08
255	1,51E-08
256	1,70E-09
257	5,95E-10
258	9,15E-08
259	1,70E-08
260	2,60E-09
261	1,00E-09
262	7,90E-07
263	2,80E-09
264	2,55E-09

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
265	1,30E-09
266	5,10E-09
267	2,30E-09
268	2,30E-08
269	4,20E-09
270	2,00E-09
271	1,10E-09
272	6,95E-10
273	7,60E-09
274	5,90E-09
275	1,15E-09
276	3,60E-09
278	3,30E-09
279	4,85E-10
280	3,80E-09
281	2,20E-09
282	1,50E-08
283	6,20E-09
284	3,00E-09
285	1,30E-09
286	9,85E-08
287	2,30E-08
288	1,60E-08
289	1,17E-07
290	8,20E-08
291	9,65E-08
292	3,70E-08
293	8,50E-08
294	2,00E-08
295	1,20E-08
296	1,80E-7
297	1,15E-07
298	2,40E-08
299	3,50E-09
300	1,90E-8
301	1,95E-08
302	4,95E-08
303	3,50E-08
304	3,50E-08
305	1,40E-08
306	2,15E-07
307	9,85E-08
308	1,25E-07
309	6,40E-08
310	1,50E-08
311	3,00E-08
312	8,90E-09
313	4,00E-09
314	1,40E-09
315	1,40E-09
316	2,60E-09
317	4,10E-10
318	5,18E-07

Таблиця В-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
319	6,30E-10
320	6,90E-10
321	9,30E-10
322	9,40E-10
323	9,60E-10
324	1,20E-09
325	1,50E-09
326	1,50E-09
327	1,90E-09
328	4,10E-09
329	4,30E-09
330	4,90E-09
331	6,80E-10
332	3,90E-09
333	2,10E-09
334	2,95E-09
335	1,05E-09
336	6,60E-10
337	7,50E-09
338	1,50E-09
339	4,90E-10
340	4,80E-10
341	3,70E-09
342	1,75E-09
343	7,90E-09
344	5,30E-10
345	6,40E-09
346	4,20E-09
347	4,80E-09
348	3,80E-09
349	1,45E-09
350	3,50E-10
351	1,60E-09
352	3,20E-10
353	2,30E-09
354	1,90E-08
355	1,30E-09
356	3,00E-10
357	4,30E-10
358	6,80E-11
359	1,10E-09
360	8,10E-10
361	1,20E-09
362	1,35E-09
363	2,30E-09
364	2,90E-08
365	2,30E-09
366	2,10E-09
367	4,25E-10
368	9,00E-09
369	1,30E-08
370	1,00E-09
371	1,20E-09

Таблиця В-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
372	1,30E-09
373	1,35E-07
374	5,15E-08
375	2,60E-09
376	4,10E-10
377	6,86E-09
378	2,60E-09
379	2,50E-09
380	2,10E-09
381	5,50E-09
382	5,90E-09
383	8,55E-09
384	1,10E-08
385	1,80E-09
386	9,40E-10
387	3,40E-09
388	5,75E-10
389	1,45E-09
390	1,35E-08
391	8,65E-09
392	4,60E-10
393	1,40E-09
394	2,80E-08
395	1,60E-09
396	6,00E-09
397	6,90E-09
398	1,19E-09
399	1,55E-09
400	4,55E-10
401	3,40E-09
402	2,70E-09
403	1,89E-07
404	2,33E-09
405	2,25E-10
406	3,60E-09
407	1,35E-09
408	4,60E-10
409	1,40E-08
410	7,70E-09
411	2,50E-09
412	3,00E-09
413	1,90E-09
414	7,90E-10
415	5,40E-09
416	3,40E-09
417	1,80E-08
418	2,24E-09
419	8,80E-10
420	1,70E-09
421	9,10E-10
422	6,30E-10
423	1,85E-09
424	3,80E-10

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
425	3,50E-08
426	6,93E-09
427	1,10E-09
428	5,30E-08
429	3,70E-09
430	1,10E-09
431	9,95E-10
432	1,30E-10
433	3,10E-09
434	2,40E-09
435	2,65E-09
436	4,70E-09
437	7,10E-09
438	1,68E-09
439	2,20E-09
440	7,15E-10
441	2,00E-09
442	1,00E-09
443	6,10E-10
444	1,90E-10
445	7,60E-10
446	7,30E-10
447	1,40E-09
448	6,15E-10
449	5,55E-09
450	1,10E-09
451	1,10E-09
452	1,30E-09
453	3,75E-10
454	6,30E-11
455	7,70E-10
456	2,70E-10
457	1,32E-09
458	5,10E-10
459	2,00E-10
460	1,70E-10
461	6,25E-10
462	2,85E-10
463	2,25E-10
464	5,10E-10
465	2,10E-09
466	4,10E-10
467	4,90E-10
468	1,40E-09
469	7,95E-10
470	8,20E-10
471	4,25E-10
472	2,45E-10
473	1,70E-10
474	3,60E-10
475	3,30E-10
476	7,80E-10
477	2,10E-10

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
478	2,65E-09
479	2,50E-08
480	5,20E-10
481	2,75E-08
482	2,80E-09
483	2,10E-09
484	2,95E-10
485	4,30E-09
486	4,65E-10
487	7,25E-10
488	1,50E-10
489	1,10E-10
490	3,80E-10
491	4,40E-10
492	5,20E-10
493	3,20E-10
494	9,10E-10
495	1,65E-08
496	1,80E-08
497	1,80E-10
498	4,40E-10
499	1,10E-07
500	5,15E-09
501	2,55E-08
502	4,10E-09
503	2,00E-09
504	1,80E-09
505	1,40E-09
506	1,20E-09
507	9,40E-10
508	9,10E-10
509	7,00E-10
510	5,35E-10
511	3,65E-10
512	1,50E-10
513	1,30E-10
514	6,10E-11
515	5,90E-10
516	4,20E-09
517	9,50E-10
518	1,50E-08
519	1,40E-09
520	1,70E-09
521	4,40E-10
522	1,50E-09
523	2,85E-08
524	2,90E-09
525	1,52E-08
526	3,80E-10
527	1,20E-09
528	7,20E-10
529	9,60E-10
530	2,20E-10

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
531	3,00E-09
532	3,40E-08
533	4,40E-10
534	1,23E-09
535	5,10E-09
536	9,60E-09
537	8,80E-09
538	8,20E-10
539	8,50E-10
540	2,70E-08
541	6,30E-08
542	9,40E-08
543	3,35E-08
544	4,40E-09
545	6,70E-10
546	5,70E-10
547	4,30E-10
548	3,10E-8
549	3,60E-8
550	1,80E-8
551	4,80E-7
552	6,40E-9
553	5,75E-7
554	1,00E-8
555	5,40E-10
556	6,30E-10
557	3,20E-9
558	1,90E-9
559	3,50E-8
560	4,30E-10
561	3,70E-10
562	1,33E-9
563	3,30E-10
564	4,40E-9
565	1,50E-9
566	4,10E-9
567	2,70E-9
568	6,20E-10
569	8,50E-10
570	5,70E-10
571	1,10E-9
572	1,40E-9
573	5,90E-9
574	5,20E-9
575	7,40E-9
576	8,70E-9
577	5,90E-10
578	2,30E-9
579	1,10E-9
580	4,30E-10
581	3,00E-10
582	1,40E-7
583	9,70E-7

Таблиця B-1

Приклад №	Пролілендопептидаза (людини) IC_{50} [моль/л]
584	5,00E-8
585	4,30E-10
586	1,40E-8
587	6,40E-9
588	1,80E-8
589	3,50E-10
590	3,90E-9

B-2 Біохімічне дослідження ендопептидази (PREP) мишей

Визначення активності:

Значення IC_{50} визначали методом інтерполяції шляхом нанесення значень активності PREP у відсотках відносно концентрації досліджуваної речовини.

Приготування гомогенату мишачого мозку:

Мозок мишей лінії BalbC у 0,8 мл суміші із 100 мМ фосфату натрію (pH = 7,0), а також 3 мМ дитіотреїтолу гомогенізували у гомогенізаторі OmniBead Ruptor 4 стадіями тривалістю 25 секунд кожна. Одержаний гомогенат центрифугували протягом 20 хвилин при 13 000 об./хв. при температурі 4 °C. Аліквотовану рідку фракцію заморозили при температурі -80 °C.

Опис дослідження:

Гомогенат мишачого мозку розбавляли у співвідношенні 1:100 у буферному реакційному розчині (50 мМ Tris-HCl, pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 0,13 % BSA, 5 мМ EDTA, 3 мМ GSH, 0,005 % Brij-35) і 25 мкл розчину додавали у лунку 384-лункового мікропланшета. Досліджувану сполуку (розчинену в ДМСО, у відповідному діапазоні кінцевих концентрацій, наприклад, від 1 нМ до 30 мкМ, об'єм: 1 мкл). Реакцію ініціювали шляхом додавання субстрату Z-Gly-Pro-AMC (кінцева концентрація 50 мкМ; Z = карбоксибензил; AMC = 7-аміно-4-метилкумарин, об'єм: 25 мкл). Перебіг реакції PREP спостерігали шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції у планшетному спектрометрі протягом, наприклад, 60 хвилин при температурі 32 °C (довжина хвилі збудження: 360 нм, довжина хвилі випромінювання: 465 нм).

У Таблиці 1 наведені значення IC_{50}, отримані таким чином в рамках дослідження KDR- і PDGFRβ-кінази для індивідуальних прикладів виконання винаходу (почасти як середні значення множини окремих незалежних результатів вимірювання):

B-3 Ефективність дії інгібіторів PREP на мишей, яких піддавали дії тютюнового диму

Придатність відповідних винаходові речовин для лікування/профілактики вищевказаних хвороб можна підтвердити результатами досліджень експериментальної моделі на тваринах.

Матеріал і методи:

Миші: лінія: BALB/C, походження: компанія Charles River, Нідерланди, стать: самці, вік: від 8 до 10 тижнів, маса: 25 г, n = 21.

Носій: продукт Солютол® (Solutol), EtOH, вода (S: 40 %, EtOH 10 %, вода 50 % (об./об.))

Для введення інгібіторів PREP через шлунковий зонд їх розчиняли у вищевказаному носії (c = 3750 мкг/мл).

Мишей розподілили на три групи по сім тварин у кожній і обробляли таким чином:

Група 1: Без експозиції димом (повітря приміщення), двічі на добу 200 мкл зв'язувальної речовини без активної речовини

Група 2: Експозиція димом, двічі на добу 200 мкл зв'язувальної речовини без активної речовини

Група 3: Експозиція димом, двічі на добу 200 мкл зв'язувальної речовини із активною речовиною (у кожному випадку по 30 мг/кг)

Експозиція димом:

Для експозиції тютюновим димом тварин груп 2 і 3 (тварини групи 1 не піддавали експозиції димом і залишали у клітках для утримання) двічі на добу переміщали у камеру інгаляційної дії загальним об'ємом 52 літри, яка була розділена решітками на 16 окремих кліток. При цьому тварини, яких утримували групами (по 7 тварин у клітці), для експозиції димом пересаджували в окрему клітку в камері інгаляційної дії (по 7 тварин у клітці). Час витримування тварин без диму між двома експозиціями щодоби становив 5 годин. Загалом тварин піддавали експозиції димом п'ять діб поспіль. Сигарети спалювали в кожному випадку попарно. Основний потік диму від сигарет напрямляли у камеру інгаляційної дії.

Експонування димом здійснювали за наведеною далі схемою:

- Доба 1: перше експонування димом: 2 рази по 2 сигарети, друге експонування димом: 3 рази по 2 сигарети
- Доба 2: перше експонування димом: 4 рази по 2 сигарети, друге експонування димом: 5 разів по 2 сигарети
- Доба 3: перше експонування димом: 6 разів по 2 сигарети, друге експонування димом: 7 разів по 2 сигарети
- Доба 4 і 5: перше і друге експонування димом: кожного разу 7 разів по 2 сигарети

Обробку тварин інгібіторами PREP та зв'язувальною речовиною починали за 15 хвилин до першого експонування димом першої доби. Далі тварини отримували двічі на добу і інтервалом 8 годин інгібітори PREP та зв'язувальну речовину у вищевказаних дозах.

Шостої доби тварин девіталізували шляхом інтраперитонеального введення 150 мг/кг пентобарбіталу (Euthesate®). Трахеї виділяли і надрізали для введення канюль. Через ці канюлі легені чотири рази промивали теплим фізіологічним розчином температурою 37 °C. Клітини кожної з цих чотирьох фракцій бронхоальвеолярної рідини лаважа (BALF) центрифугували при температурі 4 °C і 400 g протягом 5 хвилин. Після цього клітинні центрифугати об'єднували і в кожному випадку ресуспендували у 150 мкл фізіологічного розчину (4 °C). Після забарвлювання розчином Тюрка (Türk) підраховували загальну кількість клітин за допомогою оптичного мікроскопа. Для квантифікації нейтрофільних гранулоцитів (скорочено: нейтрофілів) клітини переносили на предметне скло (компанія Cytospin) і забарвлювали із застосуванням набору для диференційного забарвлювання Diff-Quick® (компанія Dade A.G., Дюдінген, Швейцарія). На завершення підраховували кількість нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів і розраховували відносний вміст відносно попередньо визначеної загальної кількості. Для визначення концентрації PGP у BALF в кожному випадку по 200 мкл рідкої фракції першої фракції BALF змішували з бестатином (Bestatin) (кінцева концентрація: 1 мМ) і зберігали для вимірювання при температурі -20 °C.

Квантифікація PGP у бронхоальвеолярній рідині лаважа (BALF)

PGP визначали методом Хардісона і співавторів [Hardison et al., J. Immunol. 2009, 182:4423-4431] із застосуванням наведеного далі обладнання: електроспрей-іонізація-рідинна хроматографія-масспектрометрія/мас-спектрометрія (компанія Shimadzu HPLC, Колумбія, штат Массачусетс, США) мас-спектрометр Finnigan TSQ quantum discovery Max Quarupole у поєднанні із тепловою електроспрей-іонізацією (компанія Thermo Fisher Scientific, Сан-Хосе, штат Каліфорнія, США) і колонкою Atlantis dC18 (100 мм x 2,1 мм, dp (діаметр частинок насадки колонки) = 3 мкм, компанія Waters Chromatography, Мілфорд, штат Массачусетс, США) і колонка попереднього розділення Atlantis (10 мм x 2,1 мм, dp = 3 мкм, компанія Waters).

B-4 Очищення, кристалізація і визначення монокристалічної структури PREP (свині) в комплексі із Прикладами 26, 108, 113, 157, 237, 358 і 454

Скорочення:

GST = глутатіон-S-трансферази
IPTG = ізопропіл-β-D-тіогалактопіранозид
OD600 = оптична густина при концентрації 600 нМ
TRIS-HCl = гідрохлорид трис(гідроксиметил)-амінометану
EDTA = етилендіамінтетраоцтова кислота
DTT = дитіотреїтол
PAGE = електрофорез у поліакриламідному гелі
TEV = вірус гравірування тютюну (Tobacco Etch Virus)
SEC = ексклюзійна хроматографія (Size Exclusion Chromatography)
FPLC = рідинна експрес-хроматографія білків (Fast protein liquid chromatography)
NaCl = хлорид натрію
PEG = поліетиленгліколь
MES = 2-(N-морфоліно)етансульфонова кислота
ДМСО = диметилсульфоксид
CCD = прилад із зарядовим зв'язком (Charge Coupled Device)

4.1 Експресія та очищення PREP

Система експресії:

Структура вектора експресії E. coli для одержання GST-PREP (свині) - номер P23687 у базі даних послідовностей білків UniProt

Застосовуваний вектор експресії PREP (свині) (ґрунтується на pET-22b) кодує злитий білок, що складається із GST-мітки, attB1-5# (Gateway, Invitrogen), сайта розщеплення TEV, PREP (свині) ділянки (1-710) і attB2-3#, (Gateway, Invitrogen).

Експресія E. coli у біореакторі:

Штам E. coli BL21 DE3 був трансформований за допомогою вищевказаного вектора експресії і в результаті селекції ампіциліном став основою стабільного штаму. Цей трансформований штам застосовували для експресії у біореакторі місткістю 10 літрів (компанія Satorius). Умови експлуатації реактора були такими: живильне середовище Circlegrow®, інкубація протягом 16 годин при температурі 17 °C, індукція 500 мкМ IPTG при OD600, 200 мкг/мл ампіциліну).

Очищення PREP (свині):

Центрифугат E. coli із 9 літрів культури біореактора суспендували у 200 мл лізуючого буферного розчину (50 мМ TRIS-HCl pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 5 мМ EDTA; 5 мМ DTT), змішували із 20 мкл бензонази (компанія Roche) і обробляли у мікрофлюїдайзері (3 x 900 бар). Розчинну фракцію лізату (центрифугування 100000 g, 40 хв., 4 °C) застосовували для наступного очищення методом хроматографії.

Шляхом наступній афінної хроматографії глутатіонну матрицю (Protino GST/4B) інкубували із розчинною фракцією лізату, в результаті чого відбувалося зв'язування GST-PREP (свині) із матрицею, промивали лізуючим буферним розчином (50 мМ Tris HCl pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 5 мМ EDTA; 5 мМ DTT і буферний розчин A (50 мМ TRIS-HCl pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ EDTA; 1 мМ DTT). Після цього гібридний білок GST-PREP (свині) елюювали буферним розчином B (50 мМ Tris HCl pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ EDTA; 15 мМ глутатіон; 1 мМ DTT). Елюйовані фракції піддавали аналізу методом електрофорезу в поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію [ДСН-ПААГ-электрофорез (SDS-PAGE)] із забарвлюванням гелів Кумассі (далі: метод Coomassie/PAGE) і об'єднували фракції елюційних піків із GST-PREP (свині) (вихід 172 мг гібридного білка із 9 літрів культури E. coli).

Для відщеплення тега GST здійснювали інкубацію із TEV протеазою у розчині під в процесі діалізу. Для цього очищену GST-PREP (свині) (172 мг) змішували із TEV протеазою (продукція власного виробництва) у співвідношенні TEV:гібридний білок 1:50 об./об. і піддавали діалізу у системі діалізу (пристрій Slide-A-Lyzer із номінальним відсіканням за молекулярною масою (cut-off) 10 000 Да) відносно 2 x 2 літрів буферного розчину A (протягом 17 годин при температурі 6 °C). Методом Coomassie/PAGE аналізували розщеплену вихідну суміш і встановили обсяг перетворення 90 %.

При здійсненні додаткової колоночної афінної хроматографії із застосуванням глутатіонної матриці (Protino GST/4B) із розщеплюваної вихідної суміші під час прогону відокремлювали білок пролілендопептидаза PREP (свині) (без GST-мітки) (110 мг) і концентрували за допомогою пристрою для ультрафільтрації (Amicon Ultra millipore із номінальним відсіканням за молекулярною масою (cut-off) 50 кДа) для подальшої обробки.

Після цього методом ексклюзійної хроматографії відокремлювали мономерну фракцію PREP (свині). Для цього застосовували колонку Superdex S200 26/60 (GE) із буферним розчином SEC (50 мМ Tris HCl, pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ EDTA; 1 мМ DTT). Фінальні проби аліквотували (1 мл), миттєво заморожували у рідкому азоті і зберігали при температурі -80 °C. Буферний розчин для зберігання: 50 мМ Tris-Cl, pH = 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ EDTA)

Фінальна концентрація PREP (свині): 3,24 мг/мл, 20 мл, 64,8 мг загалом, вихід із 9 літрів культури E. coli становив 7,2 мг/л.

Для переведення PREP (свині) із розчину для зберігання (див. вище) у кристалізаційний буферний розчин (10 мМ TRIS-HCl, pH = 7,5; 100 мМ NaCl) здійснювали шляхом перебуферизації за допомогою установки для рідинної експрес-хроматографії білків (FPLC) зі знесолювальною колонкою DS26/10 (при температурі 6 °C) і наступного концентрування (пристрій ультрафільтрації Millipore UFC 905096, із номінальним відсіканням за молекулярною масою (cut-off) 50,000 Да).

4,2 Комплексоутворення і кристалізація PREP (свині)

Концентрація білка pig PREP становила близько 34 мг/мл у 10 мМ Tris при pH =7,5 і 100 мМ NaCl. Розчин білка в кожному випадку змішували із розчинами ДМСО сполук згідно з прикладами, причому кінцева концентрація сполук згідно з прикладами становила 4 мМ у буферному білковому розчині. Комплексний білковий розчин інкубували протягом щонайменше 3 годин при температурі 4 °C у пристрої для струшування, після чого центрифугували розчин протягом 5 хвилин. Придатні до вимірювання монокристали одержували за допомогою метода "висячої краплі" (англ. hanging-drop) при температурі 20 °C. Для цього однакові об'єми білкового розчину і резервуарного розчину (13-15 % PEG8000, 0,2М тетрагідрату ацетату магнію, 0,1М MES при pH = 6,25) разом за допомогою піпетки змішували із зародками кристалів pig PREP. Утворення кристалів pig PREP відбувалося переважно протягом ночі.

4,3 Збирання і обробка даних

Візуально прийнятний монокристал на дуже короткий час викладали у розчин із 13-15 % PEG8000, 0,2М тетрагідрату ацетату магнію, 0,1М MES при pH = 6,25, додавали 20 % гліцеролу, а потім миттєво заморожували у рідкому азоті. Кристали сполук із прикладів [237, 108, 113] вимірювали за допомогою генератора Rigaku 007HF компанії Rigaku при 100 K і довжині хвилі 1,5418 Å. Як пристрій для детектування застосовували лічильник Pilatus 2K. Обробку даних здійснювали за допомогою програми HKL3000. Вимірювання кристалів сполук із прикладів [358, 454, 157, 026] здійснювали за допомогою системи Bruker Proteum System при 100 K і довжині хвилі 1,5418 Å. Як пристрій для детектування застосовували лічильник на пристрої із П33. Дані інтегрували за допомогою програми SAINT і масштабували за допомогою програми SADABS (обидві програми входять до пакету програм Bruker Proterum).

Кристалізація кристалів відбувалася в орторомбічній просторовій групі P2(1)2(1)2(1) із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці.

4.3 Структура, визначення і уточнення

Структуру PREP (свині) встановлювали методом молекулярного заміщення (англ. Molecular Replacement) із застосуванням розробленої авторами додаткової структури як досліджуваної моделі та програми MOLREP (пакет програм CCP4). Всі приклади [xxx] моделювали за допомогою програми Discovery Studio у вигляді 3D моделі, а за допомогою програми PRODRG генерували файли параметрів. Всі приклади вручну розміщали у відповідній густині електронів і в програмі COOT мінімізували густину електронів. Для додаткового уточнення застосовували ітеративний метод із застосуванням програм REFMAC5,5 і COOT (обидві з пакету програм CCP4). Дані і статистика уточнення для всіх прикладів наведені в таблицях В 2-8.

Таблиця В-2-8

Статистика збирання і уточнення даних для pig PREP у комплексі з прикладами 237, 358, 454, 108, 113, 157 і 26

Приклад	237
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	50,00-1,67
Відбиття (спостережені/усереднені)	313006 / 91758
Повнота даних [%][a]	98,4 (94,5)
л/с[a]	43,3 (4,2)
$R_{поглинання}$[a,b]	0,042 (0,174)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	70,844
b	99,754
c	111,326
R_{cryst}[c]	0,156
R_{free}[d]	0,194
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	23,1
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å][e]	0,03
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	2,495
Приклад	358
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	74,17-1,72
Відбиття (спостережені/усереднені)	585565 / 82393
Повнота даних [%]a	97,4 (93,2)
л/сa	23,1 (2,4)
Rпоглинанняa,b	0,045 (0,419)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	70,799
b	99,485
c	111,289
Rcrystc	0,177
Rfreed	0,215
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	29,4

Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å]e	0,029
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	2,41
Приклад	454
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	73,86-1,95
Відбиття (спостережені/усереднені)	521863 / 56951
Повнота даних [%]a	99,0 (94,4)
л/са	21,1 (2,6)
Rпоглинанняa,b	0,061 (0,258)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	70,662
b	98,967
c	110,958
Rcrystc	0,159
Rfreed	0,207
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	28,6
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å]e	0,024
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	2,223
Приклад	108
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	74,88-2,20
Відбиття (спостережені/усереднені)	186219 / 40375
Повнота даних [%]a	96,9 (88,4)
л/са	19,4 (2,9)
Rпоглинанняa,b	0,063 (0,299)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	71,542
b	100,758
c	111,916
Rcrystc	0,199
Rfreed	0,264
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	21,7
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å]e	0,016
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	1,714
Приклад	113
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	74,73-1,80
Відбиття (спостережені/усереднені)	185943 / 68415
Повнота даних [%]a	91,7 (85,7)
л/са	9,7 (3,6)
Rпоглинанняa,b	0,090 (0,312)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	71,383
b	100,533
c	111,728
Rcrystc	0,248
Rfreed	0,289
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	24,0
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å]e	0,028
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	2,536
Приклад	157
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	74,58-1,70
Відбиття (спостережені/усереднені)	440687 / 86834
Повнота даних [%][a]	98,2 (92,0)

л/с[a]	16,1 (3,9)
$R_{поглинання}$[a,b]	0,063 (0,328)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	71,183
b	100,38
c	111,434
R_{cryst}[c]	0,180
R_{free}[d]	0,220
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	18,25
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å][e]	0,028
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	2,403
Приклад	26
Довжина хвилі [Å]	1,5418
Роздільна здатність [Å]	73,92-2,30
Відбиття (спостережені/усереднені)	146137 / 33493
Повнота даних [%][a]	94,7 (67,8)
л/с[a]	17,8 (5,5)
$R_{поглинання}$[a,b]	0,059 (0,104)
Просторова група	P2(1)2(1)2(1)
Параметри клітин [Å]	
a	70,675
b	99,198
c	110,862
R_{cryst}[c]	0,158
R_{free}[d]	0,233
Температурний коефіцієнт Вільсона [Å²]	29,37
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) довжини зв'язку [Å][e]	0,019
Середнє квадратичне відхилення (RMSD) кута зв'язку [°]	1,920

[a] Значення в дужках стосуються найвищої роздільної здатності

[b] R_{merge} = Σhkl $|I_{hkl}-\langle I_{hkl}\rangle|$ / Σhkl $\langle I_{hkl}\rangle$; I_{hkl} означає інтенсивність hkl відбиттів, а $\langle I_{hkl}\rangle$ означає середнє значення результатів кількох вимірювань інтенсивності

[c] R_{cryst} = Σ $|F_{obs}- F_{calc}|$ / Σ F_{obs}; F_{obs} і F_{calc} є спостережуваними і розрахунковими структурними коефіцієнтами

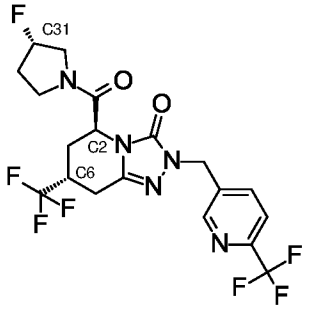
[d] 5 % тестового набору

[e] RMSD, root mean square deviation – середнє квадратичне відхилення від множини значень параметрів

4,4 Визначення абсолютної структури Прикладу 237 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 237 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 237 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 237 стереоцентри C31 і C2 однозначно мають S-конфігурацію, C6 має R-конфігурацію (Фіг. 1).

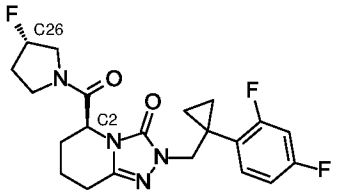
Структура з Прикладу 237: (5S,7R)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазо-ло[4,3-a]піридин-3(2H)-он, що має формулу



4,5 Визначення абсолютної структури Прикладу 358 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 358 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 358 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 358 обидва стереоцентри C26 і C2 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 2).

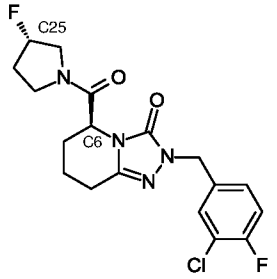
Структура із Прикладу 358: (5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-{[1-(4-метоксифеніл)-циклопропіл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он, що має формулу



4,6 Визначення абсолютної структури Прикладу 454 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 454 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 454 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 454 обидва стереоцентри C25 і C6 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 3).

Структура з Прикладу 454: (5S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он що має формулу

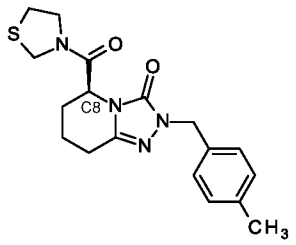


4,7 Визначення абсолютної структури Прикладу 108 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 108 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 108 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 108 стереоцентри C8 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 4).

Структура з Прикладу 108: (2-{[(1S)-1-(3-хлорфеніл)-2-фторетил]аміно}-7-метокси-1,3-бензоксазол-5-іл)[(2S,5S)-5-(2-гідроксиетил)--метилморфолін-4-іл]метанон що має формулу

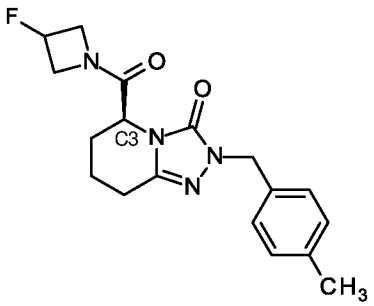
(5S)-2-(4-метилбензил)-5-(1,3-тіазолідин-3-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он



4,8 Визначення абсолютної структури Прикладу 113 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 113 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 113 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 113 стереоцентри C3 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 5).

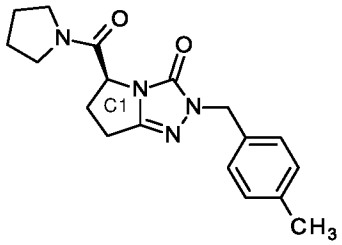
Структура з Прикладу 113: (5S)-5-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(4-метилбен-зил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он що має формулу



4,9 Визначення абсолютної структури Прикладу 157 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 157 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 157 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 157 стереоцентри C1 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 6).

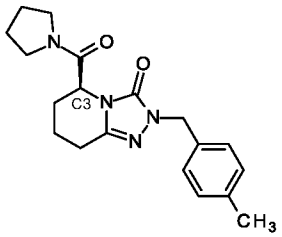
Структура з Прикладу 157: (5S)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-2,5,6,7-тетрагідро-3H-піроло[2,1-c][1,2,4]триазол-3-он що має формулу



4,10 Визначення абсолютної структури Прикладу 26 у PREP (свині)

Комплекс pig-PREP із Прикладом 26 кристалізується із однією молекулою в асиметричній структурній одиниці. Стереохімія Прикладу 26 однозначно визначається відомою стереохімією білка pig PREP. У Прикладі 26 стереоцентри C3 однозначно мають S-конфігурацію (Фіг. 7).

Структура із Прикладу 26: (5S)-2-(4-метилбензил)-5-(піролідин-1-іл-карбоніл)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он що має формулу



Література B-4:

Emsley P. et al. (2010) Acta Cryst. D66:486-501

Evans P.R. (2005) Acta Cryst. D62, 72-82

Long et al. F (2008) Acta Cryst. D64, 125-132

Murshudo G.N. et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255

C. Приклади виконання фармацевтичних композицій

Відповідні винаходові сполуки можуть бути переведені у фармацевтичні композиції таким чином:

Таблетка:

Склад:

100 мг відповідної винаходові сполуки, 50 мг лактози (моногідрату), 50 мг кукурудзяного крохмалю (природного походження), 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (компанія BASF, Людвігсгафен, Німечина) і 2 мг стеарату магнію.

Маса таблетки 212 мг. Діаметр 8 мм, Радіус опуклості 12 мм.

Одержання:

Суміш із відповідної винаходові сполуки, лактози і крохмалю гранулювали із застосуванням 5 %-го розчину (мас/мас) полівінілпіролідону у воді. Гранулят після висушування протягом 5 хвилин перемішували зі стеаратом магнію. Цю суміш спресовували у звичайному пресі для виготовлення таблеток (формат таблетки див. вище). Як орієнтовне значення для спресовування застосовували зусилля 15 кН.

Суспензія для перорального застосування:

Склад:

1000 мг відповідної винаходові сполуки, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг продукту Rhodigel® (ксантанова камедь компанії FMC, штат Пенсильванія, США) і 99 г води.

Разовій дозі 100 мг відповідної винаходові сполуки відповідають 10 мл суспензії для перорального застосування.

Одержання:

Продукт Rhodigel® суспендували в етанолі, до якої додавали відповідну винаходові сполуку. В процесі перемішування додавали воду. До завершення набухання продукту Rhodigel® суміш перемішували протягом близько 6 годин.

Розчин для перорального застосування:

Склад:

500 мг відповідної винаходові сполуки, 2,5 г полісорбату і 97 г поліетиленгліколю PEG 400. Разовій дозі 100 мг відповідної винаходові сполуки відповідають 20 мг розчину для перорального застосування.

Одержання:

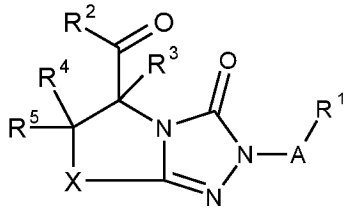
Відповідну винаходові сполуку, перемішуючи, суспендували в суміші із поліетиленгліколю і полісорбату. Процес перемішування продовжували до повного розчинення відповідної винаходові сполуки.

Розчин для внутрішньовенного введення:

Відповідну винаходові сполуку в концентрації нижче насичення розчиняли у фізіологічно прийнятному розчиннику (наприклад ізотонічному розчині хлориду натрію, розчину глюкози концентрацією 5 % і/або розчині PEG 400 концентрацією 30 %). Розчин піддавали стерильній фільтрації та розфасовували у стерильні, не вміщуючі пірогенів флакони для ін'єкцій.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



, (I)

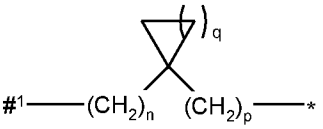
в якій

A означає (C_1-C_4)-алкілен або CD_2,

причому ((C_1-C_4)-алкілен незаміщений або заміщений гідрокси, (C_1-C_4)-алкокси, а також до п'яти разів заміщений фтором,

або

означає групу формули



,

в якій

n означає 0 або 1,

p означає 0 або 1,

q означає 1 або 2, причому

#[1] означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

* означає зв'язок для R^1,

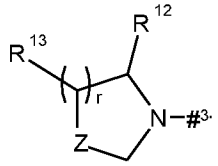
X означає -CR^6R^7-, #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-**, #[2]-CR^6=CR^8-** або #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-$CR^{10}R^{11}$-**, причому #[2] означає зв'язок для атома вуглецю CR^4R^5-групи,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

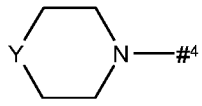
причому

R^6 означає водень, фтор, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором,
R^7 означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу, або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце, або
R^6 і R^4 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,
R^8 означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором,
R^9 означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або
R^8 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце, або
R^7 і R^9 разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,
R^{10} означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором, R^{11} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або
R^{10} і R^{11} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,
R^1 означає (C_3-C_7)-циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил, причому (C_3-C_7)-циклоалкіл незамішений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає галоген, ціано, трифторметил, (C_1-C_4)-алкіл і (C_1-C_4)-алкокси,
причому феніл заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_3-C_5)-циклоалкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, (C_1-C_4)-циклоалкілсульфоніл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
або
причому феніл може бути анельований із (C_3-C_7)-циклоалкілом, (C_3-C_7)-гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,
де феніл незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де (C_3-C_7)-циклоалкіл, (C_3-C_7)-гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками, де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором, або
причому 5-6-членний гетероарил незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, феніл, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_3-C_5)-циклоалкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, (C_1-C_4)-циклоалкілсульфоніл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де феніл незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
або

причому вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 може бути анельований із (C_3-C_7)-циклоалкілом, (C_3-C_7)-гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,
де вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де (C_3-C_7)-циклоалкіл, (C_3-C_7)-гетероцикліл, феніл або 5-6-членний гетероарил, анельований до вказаного 5-6-членного гетероарилу за R^1, незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками, де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів може бути заміщений фтором,
R^2 означає групу формули



,
в якій
$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає кисень, NR^{18}, S, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, може бути заміщений фтором,
де
R^{14A} означає водень, галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений гідрокси, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
R^{14B} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{18} означає водень або метил,
R^{12} означає водень, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, ацетил або форміл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений гідрокси або до п'яти разів заміщений фтором,
де ацетил незаміщений або заміщений гідрокси або до трьох разів заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл, або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
де циклопропільне або циклобутильне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або
R^{13} і R^{14A} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором, або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
де циклопропільне або циклобутильне кільце до двох разів може бути заміщене фтором,
причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень, або
означає групу формули

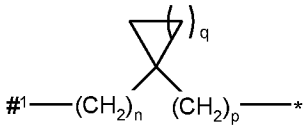


,
в якій
$\#^4$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
Y означає NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, кисень або сірку,
де
R^{15} означає водень або метил,
R^{16A} означає водень або метил,
R^{16B} означає водень або метил,
R^3 означає водень або (C_1-C_4)-алкіл,

R^4 означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором,
R^5 означає водень або (C_1-C_4)-алкіл,
де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або
R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу, або
R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце, а також солі сполуки формули (I).

2. Сполука формули (I) за п. 1, в якій R^1 означає (C_3-C_7)-циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил, причому (C_3-C_7)-циклоалкіл незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає галоген, ціано, трифторметил, (C_1-C_4)-алкіл і (C_1-C_4)-алкокси, де (C_1-C_4)-алкіл до п'яти разів заміщений фтором.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, в якій
A означає (C_1-C_4)-алкілен,
причому (C_1-C_4)-алкілен незаміщений або заміщений гідрокси, метокси, а також до трьох разів заміщений фтором,
або
означає групу формули



,

в якій
n означає 1,
p означає 0,
q означає 1,
причому
#1 означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
* означає зв'язок для R^1,
X означає -CR^6R^7- або #2-CR^6R^7-CR^8R^9-**,
причому #2 означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5-, причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому
R^6 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де метил і етил незаміщені або до трьох разів заміщені фтором,
R^7 означає водень, фтор або метил,
де метил незаміщений або до трьох разів заміщений фтором, або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу, або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, або
R^6 і R^4 разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
R^8 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,
де метил і етил незаміщені або до трьох разів заміщені фтором,
R^9 означає водень, фтор або метил,
де метил незаміщений або до трьох разів заміщений фтором, або
R^8 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,
R^1 означає (C_5-C_6)-циклоалкіл, феніл або 5-6-членний гетероарил,
причому (C_5-C_6)-циклоалкіл незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, ціано, трифторметил, метил, етил, метокси і етокси,
де метил і етил незаміщені або до трьох разів заміщені фтором,
причому феніл заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_5)-циклоалкокси, монофторметокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, (C_1-

C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,

де феніл незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил незаміщені або заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,

де метил і етил незаміщені або заміщені метокси, гідрокси, монометиламіно або діетиламіно, а також до трьох разів заміщені фтором, або

причому 5-6-членний гетероарил незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, (C_3-C_6)-циклоалкіл, трифторметил, (C_1-C_4)-алкокси, (C_3-C_6)-циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, гідроксикарбоніл, (C_1-C_4)-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламінокарбоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфаніл, (C_1-C_4)-алкілсульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфонімідоїл, аміносульфоніл, моно-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, ді-(C_1-C_4)-алкіламіносульфоніл, (C_1-C_4)-алкілсульфініл, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, або

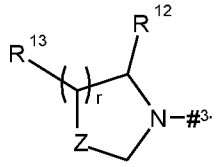
причому вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, фенілом або 5-6-членним гетероциклілом,

де вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,

де циклопентил, циклогексил, феніл і 5-6-членний гетероцикліл незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,

де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором,

R^2 означає групу формули



,

в якій

#3 означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

r означає 0 або 1,

Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, де

R^{14A} означає водень, галоген, ціано, (C_1-C_4)-алкіл, циклопропіл, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, етокси, циклоалкокси, дифторметокси, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси,

де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений гідрокси, аміно, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,

R^{14B} означає водень, фтор, метил або трифторметил, або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,

R^{12} означає водень, ціано, метил, етил, ацетил або форміл,

де метил незаміщений або заміщений гідрокси або до п'яти разів заміщений фтором,

де ацетил заміщений гідрокси або до трьох разів заміщений фтором,

R^{13} означає водень, фтор або метил, або

R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або

R^{13} і R^{14A} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

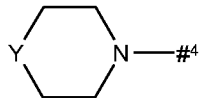
де циклопропільне або циклобутильне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або

R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце,

де циклопропільне або циклобутильне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором,

причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,

причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень, або означає групу формули



,

в якій

#4 означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,

Y означає NR^{15}, $CR^{16A}R^{16B}$, кисень або сірку,

де

R^{15} означає водень або метил,

R^{16A} означає водень або метил,

R^{16B} означає водень або метил,

R^3 означає водень або метил,

R^4 означає водень, фтор, метил, етил, метокси, етокси, трифторметокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де метил і етил незаміщені або до трьох разів заміщені фтором,

R^5 означає водень або метил,

де метил незаміщений або до трьох разів заміщений фтором, або

R^4 і R^5 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце, а також солі сполук формули (I).

4. Сполука формули (I) за пп. 1, 2 або 3, в якій

A означає -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #5-$CH_2CH(CH_3)$-***, #5-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #5-CH_2CHF-*** або #5-CH_2CF_2-***,

причому #5 означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

X означає -#2-CR^6R^7-CR^8R^9-**,

причому #2 означає зв'язок для атома вуглецю CR^4R^5-групи,

причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

причому

R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,

R^7 означає водень, фтор або метил, або

R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

R^8 означає водень, (C_1-C_4)-алкіл, (C_1-C_4)-алкокси, фтор, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно,

де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або заміщений (C_1-C_4)-алкокси, гідрокси, моно-(C_1-C_4)-алкіламіно або ді-(C_1-C_4)-алкіламіно, а також до п'яти разів заміщений фтором,

R^9 означає водень, фтор або (C_1-C_4)-алкіл,

де (C_1-C_4)-алкіл незаміщений або до п'яти разів заміщений фтором, або

R^8 і R^9 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце, або

R^7 і R^9 разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне, циклобутильне або циклопентильне кільце,

R^1 означає феніл або 5-6-членний гетероарил,

причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,

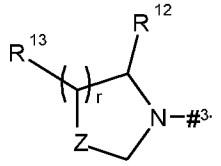
або

причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,

де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил незаміщені або заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками, або

причому вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,

причому 5-6-членний гетероарил може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,
де вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил, анельований до вказаного 5-6-членного гетероарилу за R^1, незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,
R^2 означає групу формули

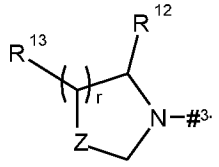


,

в якій
$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає сірку або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,
Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,
де в кожному випадку
R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,
R^{14B} означає водень або фтор,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або метил, або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
або
R^{13} і R^{14A} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
R^3 означає водень,
R^4 означає водень, фтор або метил,
R^5 означає водень, а також солі сполук формули (I).

5. Сполука формули (I) за пп. 1, 2, 3 або 4, в якій
A означає $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-**$,
причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому *** означає зв'язок для групи R^1,
X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,
причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5-,
причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому
R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,
R^7 означає водень, фтор або метил,
або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,
R^9 означає водень, фтор або метил,
R^1 означає феніл або 5-6-членний гетероарил,
причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл,

метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл, або
причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом або 5-6-членним гетероарилом,
де циклопентил, циклогексил, 5-6-членний гетероцикліл і 5-6-членний гетероарил незаміщені або заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками, або
причому 5-6-членний гетероарил незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, або
причому вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, 5-6-членним гетероциклілом, фенілом або 5-6-членним гетероарилом,
де вказаний 5-6-членний гетероарил за R^1 може бути заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де циклопентил, циклогексил 5-6-членний гетероцикліл, феніл і 5-6-членний гетероарил, анельований до вказаного 5-6-членного гетероарилу за R^1, незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,
R^2 означає групу формули

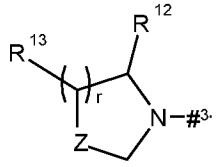


,

в якій
$\#^3$ означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає сірку або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,
Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,
де в кожному випадку
R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,
R^{14B} означає водень або фтор,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або метил, або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце, або
R^{13} і R^{14A} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце, де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце, де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором,
причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
R^3 означає водень,
R^4 означає водень, фтор або метил,
R^5 означає водень,
а також солі сполуки формули (I).

6. Сполука формули (I) за пп. 1, 2, 3, 4 або 5, в якій
A означає $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$, $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$, $\#^5-CH_2CHF-***$ або $\#^5-CH_2CF_2-***$,
причому $\#^5$ означає зв'язок для атома азоту 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,
причому *** означає зв'язок для групи R^1,
X означає $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$,
причому $\#^2$ означає зв'язок для атома вуглецю групи CR^4R^5-,
причому ** означає зв'язок для атома вуглецю 5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ільного кільця,

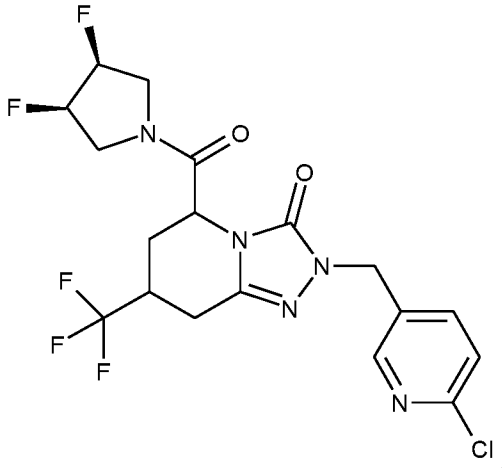
причому
R^6 означає водень, фтор, метил, трифторметил або гідрокси,
R^7 означає водень, фтор або метил,
або
R^6 і R^7 разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
R^8 означає водень, фтор, метил або трифторметил,
R^9 означає водень, фтор або метил,
R^1 означає феніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил,
причому феніл заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, гідроксикарбоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфаніл, метилсульфоніл, метилсульфонімідоїл, аміносульфоніл або метилсульфініл,
або
причому феніл може бути анельований із циклопентилом, циклогексилом, піразолілом або піридилом,
де циклопентил, циклогексил, піразоліл або піридил незаміщені або заміщені одним або двома метильними або етильними замісниками,
або
причому вказані піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил за R^1 незаміщені або заміщені 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає фтор, хлор, ціано, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, метиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл,
або
причому вказані піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, тіофеніл, оксазоліл, оксадіазоліл або піридил за R^1 можуть бути анельовані із циклопентилом, циклогексилом, фенілом або піридилом,
де вказаний піридил за R^1 незаміщений або заміщений метилом, етилом, хлором, фтором або метокси,
де циклопентил, циклогексил, феніл і піридил, анельовані до вказаних піразолілу, імідазолілу, тіазолілу, тіофенілу, оксазолілу, оксадіазолілу або піридилу за R^1, незаміщені або заміщені одним або двома (C_1-C_4)-алкільними замісниками,
R^2 означає групу формули



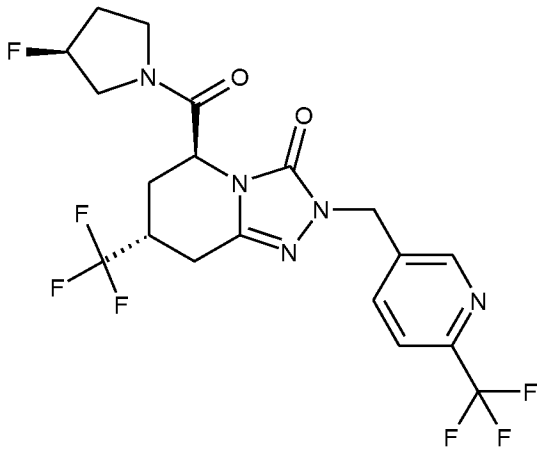
,
в якій
#3 означає зв'язок для карбонільного атома вуглецю,
r означає 0 або 1,
Z означає сірку або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 0,
Z означає сірку, SO, SO_2 або $CR^{14A}R^{14B}$, якщо r означає 1,
де в кожному випадку
R^{14A} означає водень, фтор, метил, трифторметил, дифторметил, фторметил, гідрокси, метокси, дифторметокси або трифторметокси,
R^{14B} означає водень або фтор,
або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбонільну групу,
R^{12} означає водень, ціано, метил, ацетил або форміл,
де ацетил може бути заміщений гідрокси або до трьох разів може бути заміщений фтором,
R^{13} означає водень, фтор або метил,
або
R^{12} і R^{13} разом із атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
або
R^{13} і R^{14A} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,
де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, або
R^{14A} і R^{14B} разом із атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце,

де циклопропільне кільце незаміщене або до двох разів заміщене фтором, причому R^{13}, R^{14A} і R^{14B} означають водень, якщо R^{12} не означає водень,
причому R^{12} означає водень, якщо один із замісників R^{13}, R^{14A} або R^{14B} не означає водень,
R^3 означає водень,
R^4 означає водень, фтор або метил,
R^5 означає водень,
а також солі сполуки формули (I).

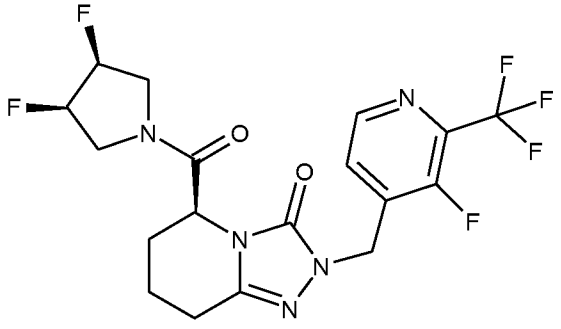
7. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою (5RS, 7RS)-2-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-5-{[3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]кабоніл}-7-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (енантіомер 1) структурної формули



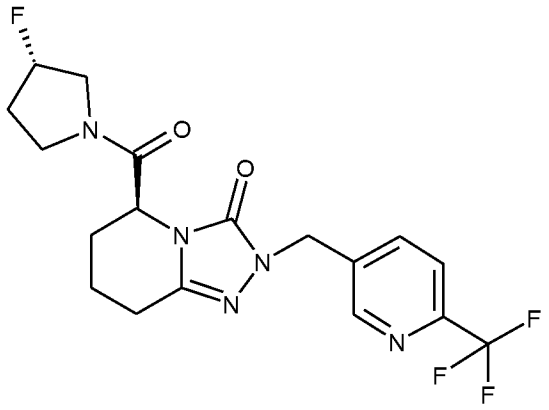
8. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою (5S,7R)-5-{[3S)-3-фторпіролідин-1-іл]карбоніл}-7-(трифторметил)-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он (ізомер 1) структурної формули



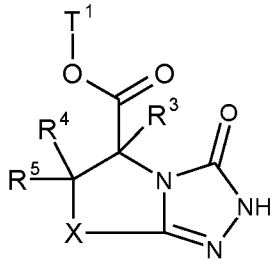
9. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою (5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл]кабоніл}-2-{[3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он структурної формули



10. Сполука формули (I) за п. 1, що являє собою (5S)-5-{[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]кабоніл}-2-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3(2H)-он структурної формули

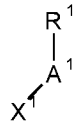


11. Спосіб одержання сполуки за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що або
[A] сполуку формули (II)



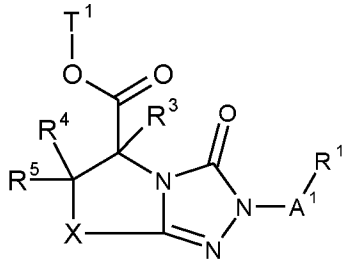
, (II)

в якій R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення,
а
T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,
піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



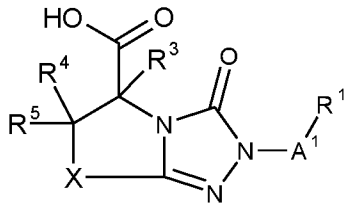
, (III)

в якій
A^1 означає -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2-, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** або #^{5}-CH_2CF_2-***,
причому #^{5} означає зв'язок для X^1,
причому *** означає зв'язок для групи R^1,
R^1 має зазначені в п. 1 значення, а
X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси} або тозилат{[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси},
на сполуку формули (IV)



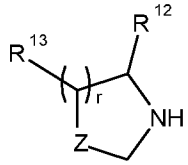
, (IV)

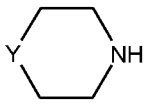
в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5, X і T^1 у кожному випадку мають вищенаведені значення, цю сполуку потім шляхом видалення групи "T^1" в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти піддають перетворенню на сполуку формули (V)



, (V)

в якій A^1, R^1, R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення, і цю сполуку піддають перетворенню потім в інертному розчиннику в умовах амідного сполучення із аміном формули (VI-A) або (VI-B):

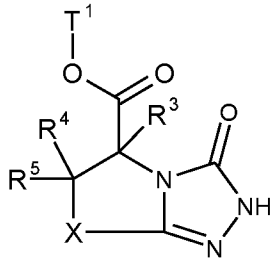


(VI-A) або  , (VI-B)

в якій Y, Z, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення, з одержанням сполуки формули (I);

або

[B] сполуку формули (II)



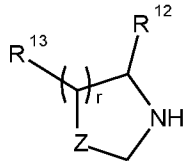
, (II)

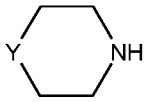
в якій R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення,

а

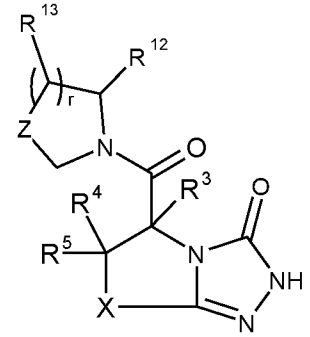
T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

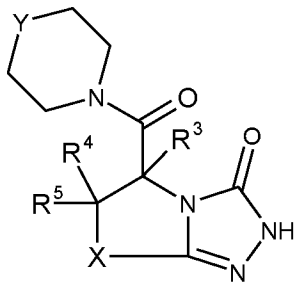
піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи із аміном формули (VI-A) або (VI-B):



(VI-A) або  , (VI-B)

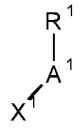
в якій Y, Z, r, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення, на сполуку формули (XXIII-A) або (XXIII-B):



(XXIII-A) або  , (XXIII-B)

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y, Z і r у кожному випадку мають вищенаведені значення,

цю сполуку піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



, (III)

в якій

A^1 означає -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2CH_2, #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***, #^{5}-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #^{5}-CH_2CHF-*** або #^{5}-CH_2CF_2-***,

причому #^{5} означає зв'язок для X^1,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

R^1 має зазначені в п. 1 значення,

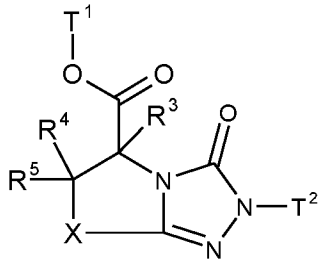
а

X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси} або тозилат {[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси},

з одержанням сполуки формули (I);

або

[C] сполуку формули (VII)



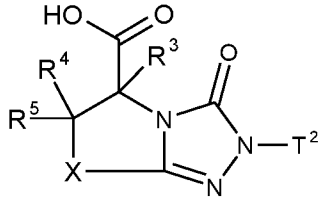
, (VII)

в якій R^3, R^4, R^5 і X у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення, а

T^1 означає (C_1-C_4)-алкіл або бензил,

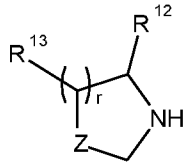
T^2 означає 4-метоксибензил, бензил, аліл, β-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM), метоксиметил (MOM) або бензилоксиметил,

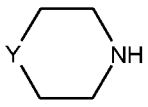
шляхом гідролізу естерної групи в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти піддають перетворенню на сполуку формули (VIII)



, (VIII)

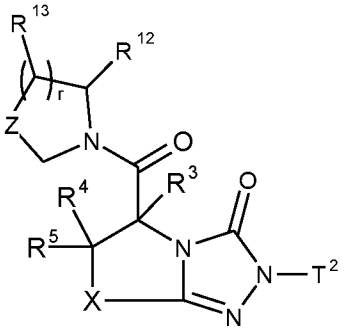
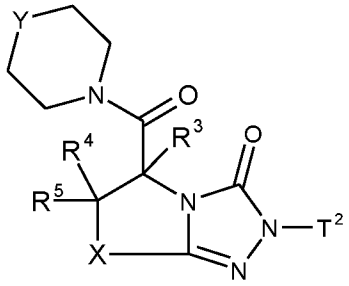
в якій R^3, R^4, R^5, T^2 і X у кожному випадку мають вищенаведені значення, цю сполуку потім піддають перетворенню в інертному розчиннику в умовах амідного сполучення із аміном формули (VI-A) або (VI-B):



(VI-A) або 

, (VI-B)

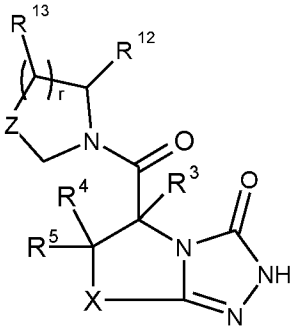
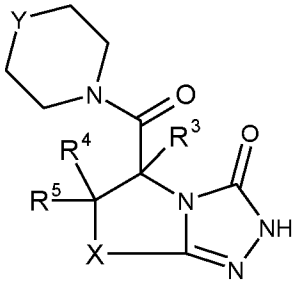
в якій Z, R^{12} і R^{13} у кожному випадку мають зазначені в п. 1 значення, на сполуку формули (IX-A) або (IX-B):

(IX-A) або , (IX-B)

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, T^2, X, Y, Z і r у кожному випадку мають вищенаведені значення,

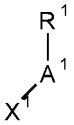
видаляють захисну групу "T^2" в інертному розчиннику в присутності відповідної основи або кислоти, або необов'язково в присутності відповідного паладієвого каталізатора, і одержану в результаті сполуку формули (X-A) або (X-B):

(X-A) або , (X-B)

в якій R^3, R^4, R^5, R^{12}, R^{13}, X, Y, Z і r у кожному випадку мають вищенаведені значення,

піддають перетворенню в інертному розчиннику в присутності відповідної основи зі сполукою формули (III)



, (III)

в якій

A^1 означає $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, #5-$CH_2CH(CH_3)$-***, #5-$CH_2C(CH_3)_2$-***, #5-CH_2CHF-*** або #6-CH_2CF_2-***,

причому #5 означає зв'язок для X^1,

причому *** означає зв'язок для групи R^1,

R^1 має зазначені в п. 1 значення, а

X^1 означає відповідну вихідну групу, зокрема хлор, бром, йод, мезилат {(метилсульфоніл)окси}, трифлат {[(трифторметил)сульфоніл]окси}, нонафлат {[(нонафторбутил)сульфоніл]окси}, нозилат {[(4-нітрофеніл)сульфоніл]окси} або тозилат {[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси}, з одержанням сполуки формули (I).

12. Спосіб за п. 11, де додатково сполуку формули (I) перетворюють з відповідними (i) розчинниками і/або (ii) кислотами або основами в їх солі.

13. Інгібітор пролілендопептидази (PREP), що являє собою сполуку, як визначено в одному з пп. 1-10.

14. Сполука формули (I), як визначено в одному з пп. 1-10, для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного фіброзу легень (IPF), синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS), артеріосклерозу, міокардиту, а також запальних захворювань шкіри та очей і запальних захворювань внутрішніх органів.

15. Застосування сполуки формули (I), як визначено в одному з пп. 1-10, для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного

фіброзу легень (IPF), синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS), артеріосклерозу, міокардиту, а також запальних захворювань шкіри та очей і запальних захворювань внутрішніх органів.

16. Лікарський засіб, який містить сполуку, як визначено в одному з пп. 1-10, у комбінації з однією або кількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

17. Лікарський засіб, який містить сполуку, як визначено в одному з пп. 1-10, у комбінації з однією або кількома активними речовинами, вибраними із групи, що включає інгібітори PDE 5, активатори sGC, стимулятори sGC, аналоги простацикліну, агоністи рецептора IP, антагоністи ендотеліну, сполуки, що інгібують каскади сигнальної трансдукції, і пірфенідон.

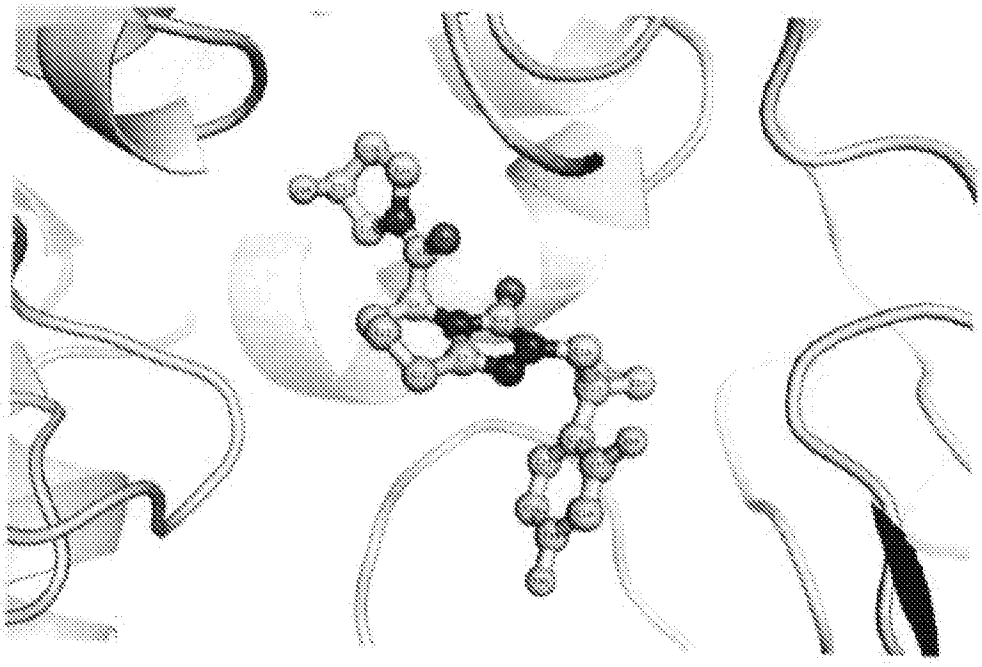
18. Лікарський засіб за п. 16 або 17 для лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного фіброзу легень (IPF), синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS), артеріосклерозу, міокардиту, а також запальних захворювань шкіри та очей і запальних захворювань внутрішніх органів.

19. Спосіб лікування і/або профілактики запальних захворювань легень, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), емфіземи легень, хронічного бронхіту, бронхоектазії, легеневої гіпертонії при COPD (PH-COPD), гострої екзацербації при COPD, кістозного фіброзу (муковісцидозу, CF), астми, а також ідіопатичного фіброзу легень (IPF), синдрому облітеруючого бронхіоліту (BOS), артеріосклерозу, міокардиту, а також запальних захворювань шкіри та очей і запальних захворювань внутрішніх органів у людей і тварин із застосуванням ефективної кількості принаймні однієї сполуки формули (I), як визначено в одному з пп. 1-10, або лікарського засобу, як визначено в одному з пп. 16-18.

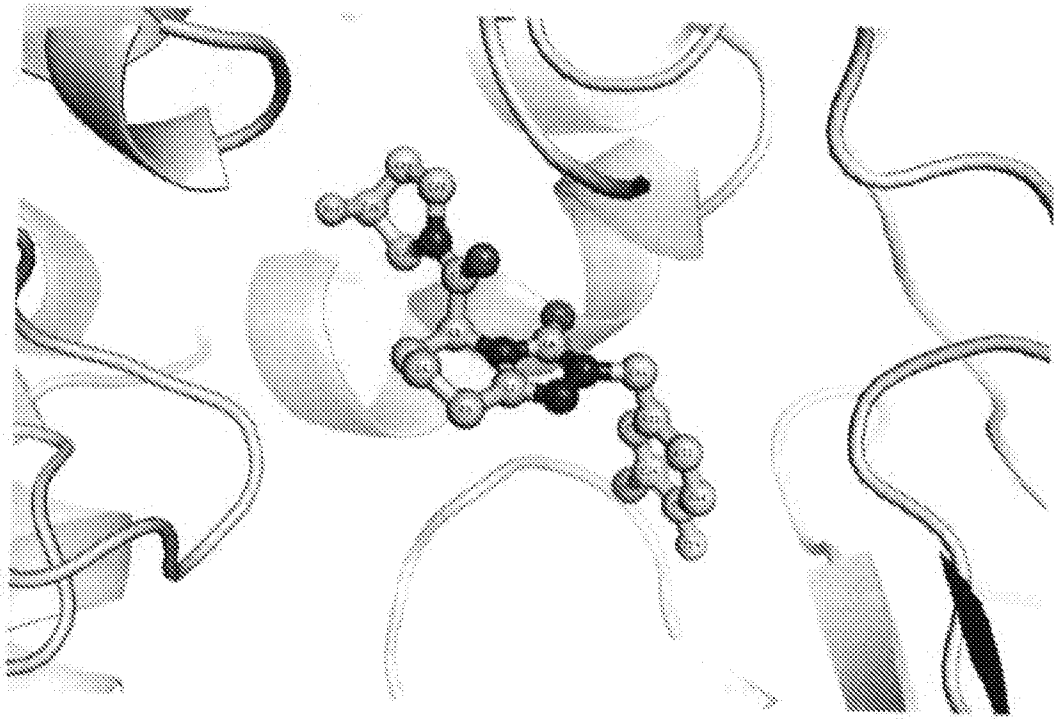
20. Застосування інгібіторів PREP для застосування в способі лікування і/або профілактики запальних захворювань легень.



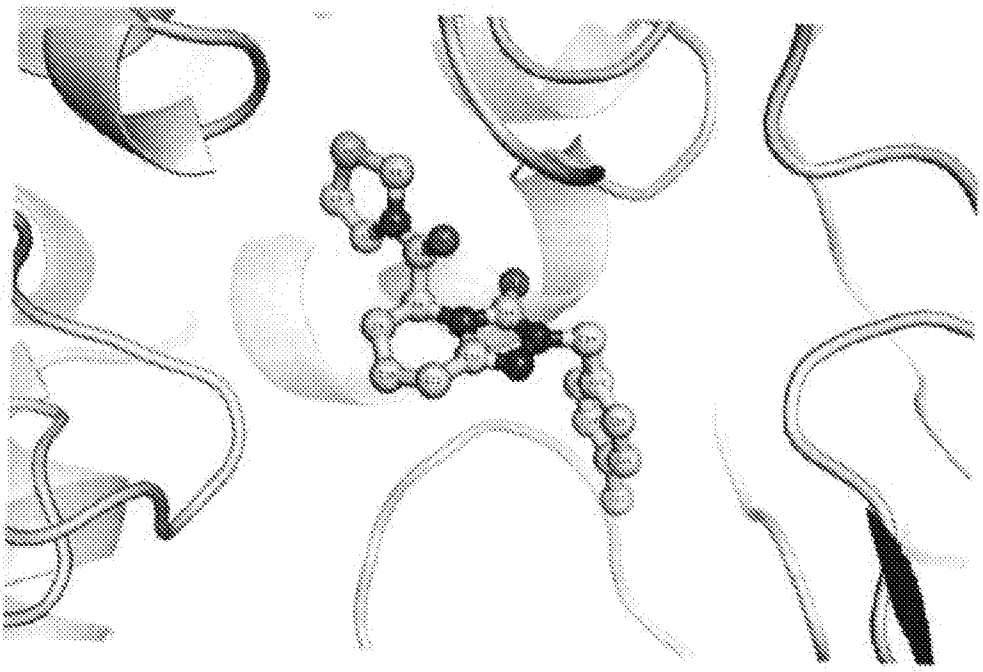
Фіг. 1



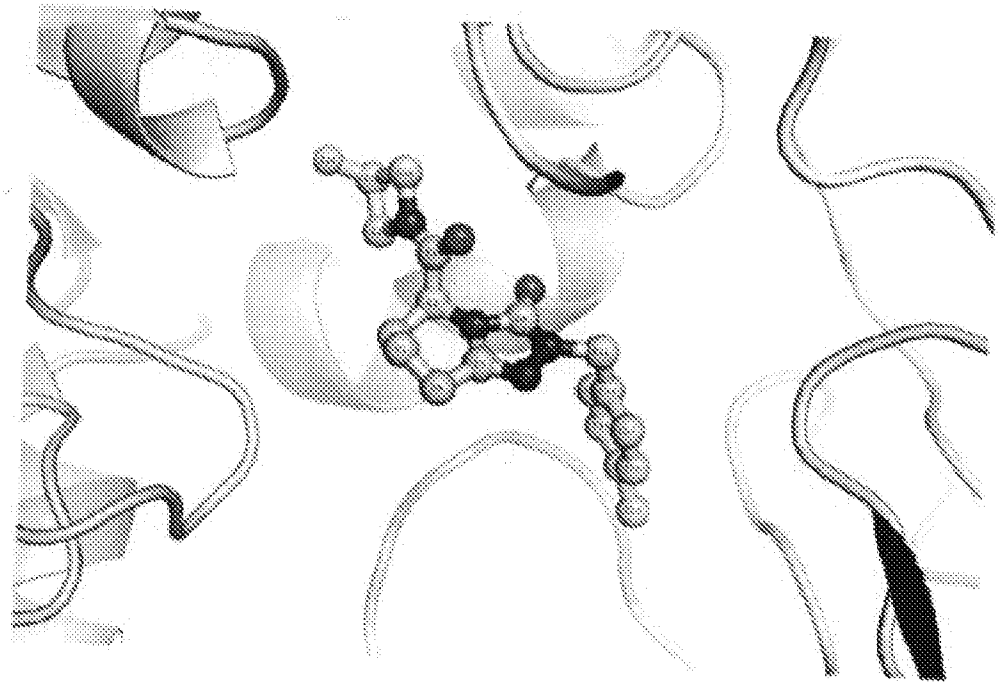
Фіг. 2



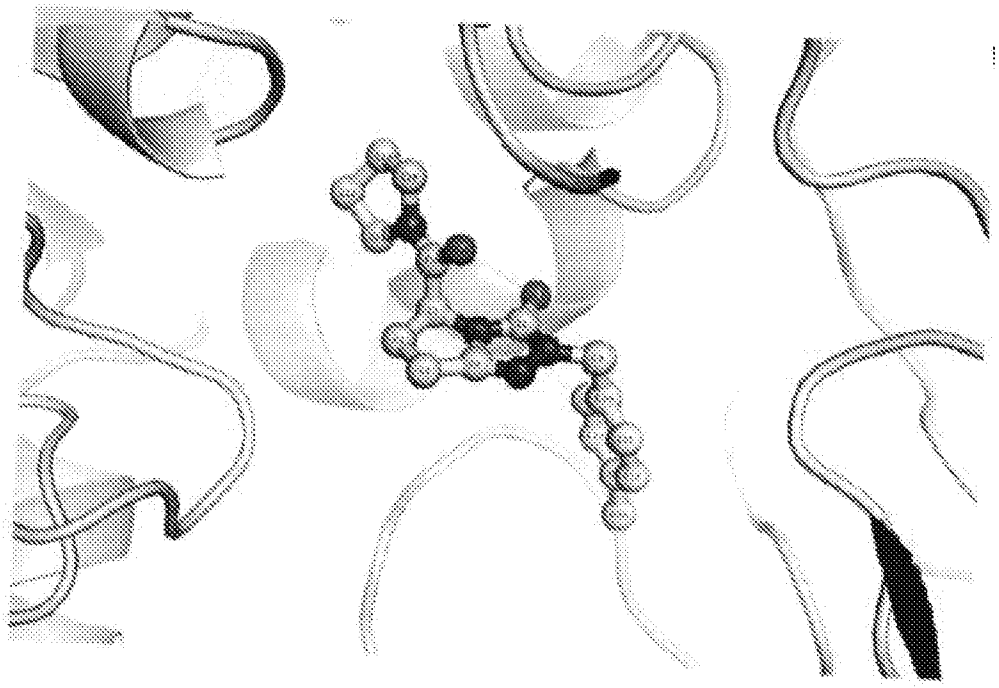
Фіг. 3



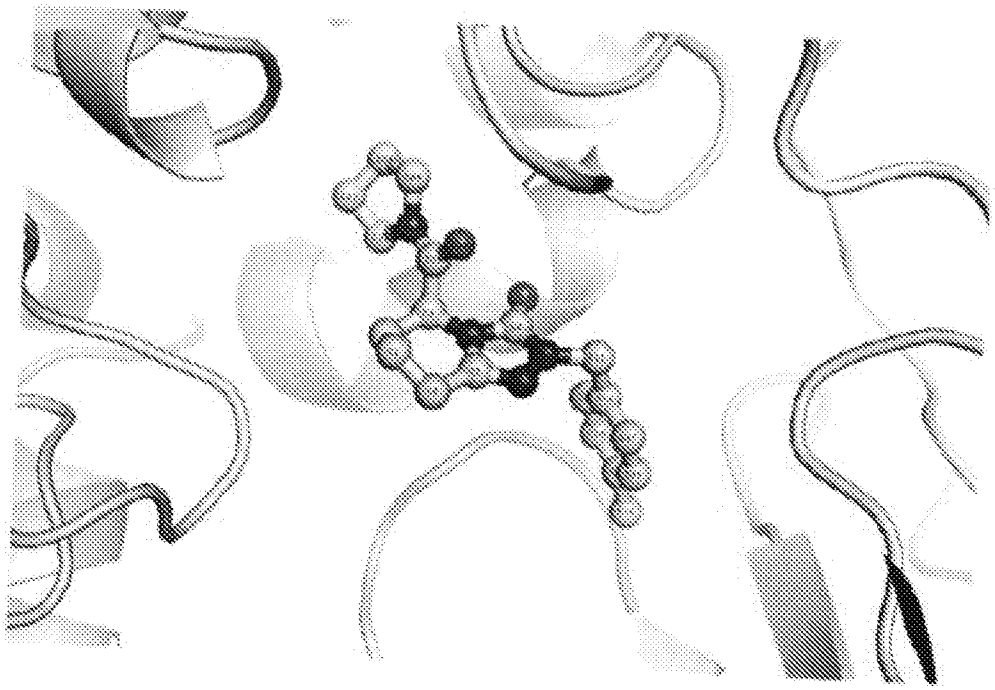
Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601